

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsaugenklinik Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. A. Jünemann

**Korneale Nervenmorphologie bei Patienten mit terminaler
Niereninsuffizienz und anteriorer ischämischer Optikusneuropathie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Kristine Kozlova
geboren am 21.08.1986 in Riga, Lettland

Rostock, 2016

Datum der Einreichung: 14.09.16, Rostock
Datum der Verteidigung: 19.07.17, Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs, Universität Rostock, Universitätsaugenklinik, Doberaner Straße 140, 18057 Rostock.
2. Gutachter: PD Dr.rer.nat. Hugo Murua Escobar, Universität Rostock, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Ernst-Heydemann-Strasse 6, 18057 Rostock.
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Emmerich, Klinikum Darmstadt, Klinik für Augenheilkunde, Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung, Fragestellung und Ziele	6
2. Chronische Niereninsuffizienz	8
3. Diabetes mellitus	12
4. Anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION)	16
5. Neurologische Aspekte	18
5.1. Innervationssystem der Hornhaut und der unteren Extremitäten	18
5.2. Ätiologie der peripheren Neuropathie	19
6. Konfokale Laserscanning Mikroskopie (CLSM)	23
6.1. CLSM – Stand der Technik	23
6.2. CLSM als Biomarker	24
6.3. CLSM bei neurodegenerativen Erkrankungen	29
6.3.1. CLSM bei Nierenerkrankungen	29
6.3.2. CLSM bei AION	29
7. Materiale und Methoden	30
7.1. Struktur der Studie	30
7.2. Augenärztliche und internistische Patientenuntersuchung	30
7.3. Konfokale Laserscanning Mikroskopie	31
7.4. Statistische Analyse	35
8. Ergebnisse	36
8.1. Analyse der dialysepflichtigen Patienten versus Kontrollgruppe	36
8.1.1. Morphologie des SNP	38
8.2. Analyse der AION-Patienten versus Kontrollgruppe	42
8.2.1. Morphologie des SNP	43
8.3. Korrelationen	47
9. Diskussion	50
9.1. Dialysepflichtige Gruppe	50
9.2. AION Gruppe	54
9.3. Einfluss von anderen Erkrankungen, Alter oder anderen Faktoren auf das subbasale Nervenplexus (SNP)	56
10. Schlussfolgerungen	62

11. Literaturverzeichnis.....	67
12. Selbstständigkeitserklärung.....	74
13. Danksagung.....	75
14. Anhang	76

Abkürzungsverzeichnis

Abb. - Abbildung

ABI – Arm-Brachial-Index / Knöchel-Arm-Index

AION – anteriore ischämische Optikusneuropathie

CKD - Chronic Kidney Disease

CLSM – confocal laserscanning microscopy – konfokale Laserscanning Mikroskopie

D.m. – Diabetes mellitus

DDG – Deutsche Diabetes Gesellschaft

GFR – glomeruläre Filtrationsrate

HLP – Hyperlipoproteinämie

HRT II – Heidelberg Retina Tomograph II

KHK – koronare Herzkrankheit

LASEK - Laser-Assisted Sub-epithelial Keratectomy

LASIK - Laser In Situ Keratomileusis

MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument

N. – Nervus

NAION – nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie

NDS – Neuropathie Defizit Score

NI – Niereninsuffizienz

Nn. - Nervi

NO - Stickstoffmonoxid

NSS – Neuropathie Symptom Score

OD – oculus dexter

OS – oculus sinister

pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit

pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit

PNP – periphere Neuropathie

PY – Pack Years

RCM - Rostock Cornea Modul

SNP – subbasaler Nervenplexus der Hornhaut

Tortuosität 1 bis 4 – verschiedene Messmethoden der Nerventortuosität des SNP

VH-Flimmern – Vorhofflimmern

1. Einleitung

Die konfokale Laserscanning Mikroskopie (CLSM) ermöglicht eine detaillierte in vivo Darstellung der Hornhautstrukturen bis in die zelluläre Ebene. Die CLSM ist prinzipiell beliebig oft wiederholbar, ohne durch repetitive Untersuchungen eine mögliche Schädigung des Gewebes zu provozieren. Die Möglichkeit, zu unterschiedlichen Zeitpunkten, nach beliebig großen Intervallen, die Untersuchung z.B. vor und nach Verwendung von lokalen Medikamenten, nach einer Laserbehandlung, Hornhauttransplantation oder Brachytherapie gefahrenlos wiederholen zu können, macht die CLSM sehr wertvoll. Ihr Anwendungsspektrum wird immer breiter. Es sind bereits mehrere Studien durchgeführt worden, die gezeigt haben, dass bei Patienten mit bestimmten Krankheiten, wie z.B. Diabetes mellitus (D.m.) [1], chronisch-inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie [2] oder dem Aderhautmelanom peritherapeutisch vor und nach einer Brachytherapie [3], es zu einer Reduktion des subbasalen Nervenplexus (SNP) der Hornhaut kommt. Die aus der Morphologie des SNP abgeleiteten Parameter können in der weiteren Betreuung der Patienten zur Verlaufskontrolle und Einschätzung des Schweregrades oder bei der Diagnosestellung in frühen Stadien der Erkrankungen behilflich sein. Somit kann die CLSM zur Erfassung der Änderungen des SNP als Biomarker verwendet werden.

Die Polyneuropathie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist multifaktoriell: insbesondere wird sie durch Urämietoxine, Bluthochdruck, Ischämien und Diabetes begünstigt. Die Prävalenz wird auf 18-83% [4] bzw. 60-100 % geschätzt [5]. Die derzeitige Studienlage lässt keine verlässliche Aussage über den SNP der Kornea als einen Biomarker der bei der peripheren Polyneuropathie bei dialysepflichtigen Patienten als eine in Mitleidenschaft gezogene Struktur gewertet werden kann zu. Unseres Wissens nach gibt es derzeit keine Studien, die den SNP der Kornea (als Teil der peripheren Polyneuropathie (PNP)) bei diesen Patienten untersucht haben.

Die diabetische Neuropathie ist eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven, die als Spätfolge des D.m. auftritt. Sie kann sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem betreffen. Nach Schätzungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) entwickeln ca. 8-54 % der Typ I und ca. 13-46 % der Typ II Diabetes Patienten eine Neuropathie [6]. Bei einer sekundärpräventiven Strategie steht die Frühdiagnose einer vorwiegend sensiblen, peripheren Neuropathie an erster Stelle. Mit Hilfe der CLSM könnten Änderungen des subbasalen Nervenplexus der Hornhaut als diagnostisches Mittel zur Früherkennung der diabetischen Neuropathie verwendet werden. [7].

Eine anteriore ischämische Optikusneuropathie, die durch eine akute Durchblutungsstörung des Nervus Optikus entstanden ist, kann zu einer vaskulär bedingten Minderung der Funktion des Sehnerven führen und im Verlauf zu einer Atrophie der Nervenfasern. Die CLSM könnte verwendet werden, um zu differenzieren, ob bei der AION nur mit fokalen Änderungen des N. Optikus zu rechnen ist, oder ob sich die Nervenschädigungen auch bis zu den Hornhautnerven ausbreiten und dort mikroskopische Änderungen des SNP verursachen. Im Verlauf wäre ggf. durch die resultierende Reduktion der Hornhautsensibilität mit weiteren Folgen zu rechnen.

Ziel dieser Arbeit ist es, Änderungen des SNP bei dialysepflichtigen Patienten (mit oder ohne D.m.), als auch in Abhängigkeit vom Schweregrad der PNP zu analysieren. Mithilfe der Erfassung der Änderungen der Morphologie des SNP soll ein möglicher Zusammenhang zwischen ophthalmologischen Parametern und der Ausprägung der PNP untersucht werden. Eine frühe und genaue Charakterisierung des Schweregrades der PNP durch ophthalmologische, nichtinvasive Untersuchungsmethoden könnte frühzeitigere Interventionen sowie eine bessere Anpassung der individuellen Therapie ermöglichen.

Das **Hauptzielkriterium** der Studie ist die Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen ophthalmologischen Veränderungen (wie der Morphologie der Hornhautnerven oder das Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie) und der peripheren Neuropathie (NSS, NDS und MNSI) verschiedener Genese bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, wobei hier unter diabetogener und anderer Genese getrennt beobachtet wird, und bei Patienten mit einer AION. Wir haben folgende **Hypothesen** gestellt:

- Es bestehen Unterschiede in der SNP Morphologie zwischen Dialyse- bzw. AION-Patienten und den Kontrollgruppen.
- Es bestehen Korrelationen zwischen dem Staging der peripheren Neuropathie und den SNP Veränderungen bei den untersuchten Patienten.
- Es bestehen Korrelationen zwischen den Laborparametern, dem Staging der peripheren Neuropathie und den konfokalmikroskopisch gemessenen Nervendaten.

2. Chronische Niereninsuffizienz

Chronische Niereninsuffizienz (NI) – ist die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren. Inzidenz in Westeuropa ca. 10/100000 pro Jahr [8]. Die am häufigsten zu einer terminalen NI führenden Erkrankungen sind folgende:

1. Diabetische Nephropathie (ca. 35 %)
2. Primäre und sekundäre Glomerulonephritiden (ca. 15 %)
3. Chronisch tubulo-interstitielle Erkrankungen
4. Vaskuläre (hypertensive) Nephropathien
5. Polyzystische Nierenerkrankungen

Bei der terminalen NI folgt pathophysiologisch in den noch verbliebenen gesunden Glomeruli eine intraglomeruläre Drucksteigerung mit Hyperfiltration, um die Nierenfunktion noch aufrecht zu erhalten. Angiotensin II - induziert eine vermehrte Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren und führt somit zur glomerulären Hypertrophie und Hyperplasie. Angiotensin II führt außerdem zu einer erhöhten glomerulären Permeabilität und folglich zu einer Proteinurie, die als ein direktes Nephrotoxin zur progressiven Glomerulosklerose und konsekutiven Entwicklung von Schrumpfnieren führt.

In Folge der chronischen NI kommt es:

1. Zum Versagen der exkretorischen Nierenfunktion: ein Anstieg der Retentionswerte im Serum tritt erst dann auf, wenn mehr als 60% des funktionstüchtigen Nierengewebes ausgefallen sind (Glomerulusfiltrat < 50 ml/min). Es kommt zu einer Einschränkung der maximalen Harnkonzentrationsfähigkeit der Nieren. Es erfolgt ein vermehrter Übergang von gelösten Stoffen (z.B. Harnstoff und anderen osmotischen Substanzen) in den Harn und es kommt zu einer osmotischen Diurese mit Nykturie, Polyurie und Polydypsie.

2. Zu Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt:

Natrium – die fraktionierte Ausscheidung von Natrium steigt mit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Erst bei einer GFR $< 10 - 20$ ml/Min ist die Adaptationsfähigkeit der Niere erschöpft. Es kommt zu einer Salz- und Wasserretention mit progressiver Zunahme des Extrazellulärvolumens.

Kalium – eine Zunahme der distalen tubulären Kaliumsekretion wird beobachtet und es kann eine Erhöhung des Kaliumspiegels durch die intestinale Kaliumsekretion erfolgen. Bei einer

raschen externen Kaliumzufuhr kann es zu einer Umverteilung von extra nach intrazellulär kommen, sodass eine Hyperkaliämie daraus resultieren kann.

Säure-Basen-Haushalt – erst bei einer GFR < 30 ml/Min entwickelt sich häufig eine metabolische Azidose. Die Nieren sind nicht mehr in der Lage, die täglich im Proteinstoffwechsel anfallenden Protonen zu eliminieren, da tubulär keine Amoniumionen mehr gebildet werden können. Bei anhaltender metabolischer Azidose kann es zu vermehrter ossären Kalziumfreisetzung und gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit), Hyperkaliämie und einer Zunahme des Eiweißkatabolismus kommen.

3. Zur Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion mit verminderter Sekretion von Erythropoetin (renale Anämie), Renin und Prostaglandinen, aktivem Vitamin D (renale Osteopathie).

4. Zu toxischen Organschäden durch harnpflichtige Substanzen mit Urämiesyndrom.

Es liegen zwei Verkalkungsmuster vor:

1) Verkalkung der *tunica media* durch einen erhöhten Calcium-Phosphat-Spiegel und Schädigung von Elastin. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Steifigkeit der Arterien.

2) Verkalkung der *tunica intima* durch eine vermutlich überwiegend entzündliche Genese. Diese sind mit Cholesterinablagerungen assoziiert und können zu Gefäßokklusionen führen.

Klinisch sind bei den Patienten mit chronischer NI folgende Veränderungen zu beobachten: Blässe der Haut und Schleimhäute durch Anämie, Cafe-au-lait-Kolorit der Haut (Urämie), urämischer Fötor, Ödeme, Parästhesien durch urämische Polyneuropathie, Myopathie, Hypertonie, Lungenstauung (durch Natrium- und Wasserretention), Perikardreiben oder Perikarderguß (urämische Perikarditis), Pleuritis, Schrumpfnieren (chronische Glomerulonephritis) oder Nephromegalie (bei Zystennieren), renale Osteopathie.

Es sind folgende Laborauffälligkeiten zu finden: Anstieg der Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff); Rückgang der Kreatinin-Clearance; Erniedrigung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl; Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, evtl. Hyponatriämie; 25-Hydroxy-Vitamin-D-Mangel; Parathormon Erhöhung; metabolische Azidose; nephrotisches Syndrom (Hypoproteinämie, Hypoalbuminämie); Albuminurie, Proteinurie; Erythrozyturie (dysmorphe Erythrozyten, Erythrozytenzylinder).

Tab. 1. Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation [8]

Stadium	Bezeichnung	GFR (ml/min/1,73m ²)	Aufgaben/Therapie
0	Erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz	≥ 90	Diagnostik, Prophylaxe der Niereninsuffizienz
1	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion	≥ 90	Diagnostik, Therapie der Begleiterkrankungen, Progression und kardiovaskuläres Risiko vermeiden
2	Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz	60 – 89	Diagnostik, Therapie der Begleiterkrankungen, Progression und kardiovaskuläres Risiko vermeiden
3	Mittelschwere Niereninsuffizienz	30 – 59	Diagnostik, Therapie der Begleiterkrankungen, Progression und kardiovaskuläres Risiko vermeiden, Therapie der Komplikationen
4	Schwere Niereninsuffizienz	15 – 29	Vorbereitung der Nierenersatztherapie
5	Terminale Niereninsuffizienz	< 15	Nierenersatztherapie

Die NI kann konservativ und / oder mit Nierenersatztherapie oder mittels Nierentransplantation behandelt werden.

Die konservative Therapie beinhaltet:

1. Behandlung der renalen Grunderkrankung
2. Vermeidung nephrotoxischer Substanzen (z.B. Aminoglykoside, Analgetika, Kontrastmittel)
3. Optimal niedrige Einstellung des Blutdruckes bei arterieller Hypertonie
4. Diätische Proteinrestriktion, um eine Hyperfiltration der restlichen Nephrone zu vermindern

5. Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr auf 2,0 – 2,5 l/Tag, bei entsprechender Steigerung der Diurese auf 2,5 l/Tag
 6. Prophylaxe und Behandlung einer renalen Osteopathie
 7. Therapie der renalen Anämie
 8. Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren
 9. Nierenersatztherapie mit dem Ziel der Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen, der Korrektur von Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt und der Vermeidung von Komplikationen der chronischen NI.
- Die Hämodialyse ist das am häufigsten angewandte Dialyseverfahren (85 %). Es wird eine synthetische semipermeable Membran verwendet, wodurch harnpflichtige Stoffe aus dem Blut in das Dialysat transfundiert werden. Die Patienten mit chronischer NI, die an dieser Studie teilgenommen haben, werden drei Mal pro Woche in einem ambulanten nephrologischen Zentrum hämodialysiert.
 - Peritonealdialyse, bei der das Peritoneum als semipermeable Membran dient.
 - Hämofiltration, bei der das Blut durch eine Membran fließt, wodurch eine dem Primärharn ähnliche Flüssigkeit aus dem Blut abgepresst und verworfen wird. Eine gleich große Menge isotonischer und isoionischer Flüssigkeit ersetzt das verworfene Volumen.
 - Hämodiafiltration, bei der die Hämodialyse und Hämofiltration kombiniert werden. Der theoretische Ansatzpunkt für die Kombination beider Verfahren ist die Tatsache, dass niedermolekulare Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin vorwiegend durch diffusiven Transport wie bei der Hämodialyse entfernt werden, während die größeren Moleküle überwiegend durch konvektiven Transport wie bei der Hämofiltration entfernt werden sollen. Bei der Hämodiafiltration (HDF) ist die Gesamtmenge der entfernten Giftstoffe höher als bei den Einzelverfahren, da sich Konvektion und Diffusion nicht addieren, sondern parallel ablaufen und sich gegenseitig beeinflussen. Für die Hämodiafiltration werden die mehr durchlässigeren, synthetischen Membranen (so genannte »High-flux-Dialysatoren«) mit einer höheren Ultrafiltrationsleistung verwendet. Wie bei der Hämofiltration wird bei der Hämodiafiltration das Ultrafiltrat durch eine sterile Lösung (Substitutionslösung) ersetzt. Allerdings beträgt die Menge der Substitutionslösung in der Regel maximal 2 Liter pro Stunde.

3. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die auf einem absoluten oder relativen Insulinmangel beruht und in Folge dessen es zumeist erst nach längerer Krankheitsdauer zu Schäden an Blutgefäßen und am Nervensystem kommen kann.

Nach Ätiologie kann der Diabetes in folgenden Gruppen eingeteilt werden:

1. Typ I (<10 %) – β -Zelldestruktion, die zum absoluten Insulinmangel führt:
 - a. Immunologisch bedingt – zum Beispiel LADA (latent autoimmune diabetes (with onset) in adults) – Typ I Diabetes mit Manifestation im Erwachsenenalter (25 – 45 Lj.)
 - b. Idiopathisch
Pathogenetisch kommt es zu einer Zerstörung der β -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas durch Autoimmuninsulitis mit absolutem Insulinmangel. Der Blutzucker steigt dauerhaft, wenn mehr als 80 % der Zellen zerstört sind. Es können folgende Autoantikörper nachgewiesen werden: zytoplasmatische Inselzell-AK (Antigen - Ganglioside), Anti-GAD-AK (Antigen - Glutamatdecarboxylase), Anti-IA-2-AK (Antigen – Tyrosinphosphatase 2), Insulin-Auto-AK (Antigen – (Pro)Insulin).
2. Typ II (> 90 %) – Insulinresistenter Typ.
Gestörte Insulinsekretion
Herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz) - Rezeptordefekte
3. Gestations Diabetes – jede während der Schwangerschaft erkannte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels.
4. Andere Formen:
 - a. Genetische Defekte in der β -Zellfunktion:
 - 1) MODY (Maturity-onset Diabetes of the Young)
 - 2) Genetische Defekte der Insulinwirkung
 - 3) Erkrankungen des exokrinen Pankreas (chronische Pankreatitis)
 - 4) Endokrinopathien: Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Somatostatinom, Glucagonom, Aldosteronom
 - 5) Medikamentinduzierte – zum Beispiel Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxid, Betaadrenergika, Thiazide
 - 6) Infektionen: z.B. kongenitale Rötelninfektion, CMV-Infektion

7) Seltene immunologisch bedingte Formen – z.B. Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper

8) Genetische Syndrome- z.B. Trisomie-21, Turner-Syndrom u.a.

Klassifikation nach dem klinischen Schweregrad (WHO, 2000)

IGT – Impaired glucose tolerance – gestörte Glukosetoleranz

NIR – Non-insulin requiring – nicht-Insulin-abhängig (Typ II Diabetes)

IRC – Insulin requiring for control (Typ II Diabetiker, die orale Antidiabetika und Insulin benötigen)

IRS – Insulin requiring for survival (Typ I und Typ II Diabetiker ohne eigene Insulinproduktion)

Klinisch klagen die Patienten über Müdigkeit und Leistungsminderung. Bei Hypoglykämie können Heißhunger, Schwitzen, Kopfschmerzen auftreten. Nach Hyperglykämie und Glukosurie kann eine osmotische Diurese mit Polyurie, Durst, Polydipsie und Gewichtsverlust die Folge sein. Auch Pruritus, eine bakterielle oder mykotische Infektion oder diabetische Gesichtsröte können vorkommen.

Folgende Komplikationen bei Diabetes sind möglich:

- Makroangiopathie:
 - Makroangiopathie mit Früharteriosklerose – Koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Verschluss verschiedener Hirnarterien mit ischämischem Hirninfarkt.
- Mikroangiopathie:
 - Glomerulosklerose, diabetische Nephropathie – persistierende Albuminurie (> 20 mg/l), arterielle Hypertonie, abnehmende glomeruläre Filtrationsrate und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Durch die Hyperglykämie werden die Wachstumsfaktoren TGF- β und Angiotensin-II aktiviert. Es kommt zu einer renalen Hypertrophie mit Größenzunahme der Glomeruli und Verdickung der Basalmembran. Das kann zu einer erhöhten glomerulären Permeabilität mit Mikroalbuminurie führen. Im Verlauf kann eine Glomerulosklerose und interstitielle Fibrose mit späterer Niereninsuffizienz entwickeln.
 - Retinopathie – bei Typ I Diabetes in 90% nach 15 Jahren, bei Typ II Diabetes in 25 % nach 15 Jahren. Diese kann in eine milde, mäßige und schwere Form der nicht proliferativen und eine proliferative (mit Gefäßneubildungen) Form eingeteilt werden.

- Neuropathie – entsteht durch eine Mikrozirkulationsstörung der Vasa nervorum und direkte Stoffwechselstörungen an Nerven – durch Nährstoffmangel, Glykosilierung von Proteinen, toxischen Metaboliten und oxidativem Stress.
- Periphere sensomotorische Polyneuropathie – stellen sich als distal betonte, symmetrische sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen mit Areflexie, verminderter Thermosensibilität und Schmerzempfindung dar.

Bestimmung:

- der Oberflächensensibilität (Schmerzempfindlichkeit) mit einem Monofilament nach Sammes-Weinstein,
- des Temperaturempfindens mit einer Tip-Therm-Sonde.
- des Vibrationsempfindens mit einer 64 Hz Stimmgabel nach Rydel-Seiffer mit Graduierung von 0 – 8, wobei Werte unter 6 pathologisch sind. Eines der ersten Symptome der Polyneuropathie ist das verminderte Vibrationsempfinden.
- Der Reflexe mit einem Reflexhammer.
- Autonome diabetische Neuropathie (ADN) – Neuropathie des vegetativen Nervensystems – des kardiovaskulären Systems, des Magen-Darm-Traktes, des Urogenitalsystems, des neuroendokrinen Systems, der Thermoregulation.
- Diabetisches Fußsyndrom – Syndrom verschiedener Krankheitsbilder unterschiedlicher Ätiologie, bei dem es durch Verletzungen am Fuß zu einem infizierten Ulkus bis hin zu Extremitätenamputation kommen kann.
 - Mikroangiopathie der intramuralen kleinen Koronararterien
 - Diabetische Kardiomyopathie
 - Fettleber
 - Diabetisches Koma, hypoglykämischer Schock
 - Hyporeninämischer Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie, Hyponatriämie, hyperchlorämischer metabolischer Azidose und evtl. Hypotonie.

Die Diagnose eines Diabetes kann mittels bestimmter Laborparameter bestätigt werden. Einer davon ist der Blutzucker. Es sind folgende Werte zu berücksichtigen (Einteilung nach der American Diabetes Association und Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft):

Tab. 2. Stadium nach Glukose Wert [8]

Stadium	Nüchtern-Plasma-Glukose venös – ohne Nahrungsaufnahme in den letzten 8 h	Gelegenheitsblutzucker – zu jeder Tageszeit	Oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT)
Normal	< 5,6 mmol/l (< 100 mg/dl)	< 11,1 mmol/l (< 200 mg/dl)	2h-Wert < 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)
Abnorme Nüchtern-Glukose	< 5,6 – 6,9 mmol/l (>= 100 – 125 mg/dl)	< 11,1 mmol/l (< 200 mg/dl)	Gestörte Glukosetoleranz: 2h-Wert >= 7,8 < 11,1 mmol/l (>= 140 – 199 mg/dl)
Diabetes	>= 7,0 mmol/l (>= 100 mg/dl)	≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) und Symptome eines Diabetes	2h-Wert >= 11,1 mmol/l (>= 200 mg/dl)

Zur Therapie des Diabetes gehört:

1. Diät, Gewichtsnormalisierung.
2. Körperliche Aktivität – erhöht die Sensitivität der Muskeln für Insulin.
3. Medikamente – orale Antidiabetika und Insulin.
4. Patientenschulung und –kontrollen.
5. Prophylaxe und Therapie von Komplikationen.

4. Anteriore ischämische Optikusneuropahie (AION)

Es handelt sich um eine akute ischämische Durchblutungsstörung des N. Optikus. Je nach Lokalisation des Infarktes kann eine anteriore Optikusneuropathie an der Papille von einer posterioren (an retrobulbären Anteilen des N. Optikus) Optikusneuropathie unterschieden werden. Außerdem muss zwischen einer arteriitischen und nicht arteriitischen Genese der AION differenziert werden.

Die arteriitische AION:

Es handelt sich um einen Autoimmunprozess, der sich gegen die Arterienwände richtet und als Folge das Lumen der Arterien durch eine granulomatös-entzündliche Schwellung verengt.

Epidemiologie – in ca. 5 % aller AION Fälle handelt es sich um eine arteriitische Genese. Das Durchschnittsalter beträgt 75 Jahre.

Symptome – Kopfschmerzen, empfindliche Kopfhaut, Kauschmerzen, Schultergürtelschmerzen, Gewichtsverlust, leichtes Fieber, Abgeschlagenheit, verhärtete und pulslose Arteria temporalis auf der betroffenen Seite. Es kommt ipsilateral zu einer Visusminderung und einem relativen afferenten Pupillendefizit (RAPD). Perimetrisch sind Altitudinale bis massive Gesichtsfelddefekte darstellbar. Funduskopisch zeigt sich eine geschwollene, blasse Papille mit Randblutungen. Es liegen erhöhte BSG und CRP Werte vor. Mittels Doppler-Sonographie kann eine Stenose der A. temporalis superficialis nachgewiesen werden. Die Diagnose wird durch eine Biopsie der betroffenen A. temporalis bestätigt (histologisch – Riesenzellen, Zerstörung der Arterien-Wand).

Der Krankheitsverlauf, sofern nicht rechtzeitig diagnostiziert, verläuft dramatisch. Eine Erblindung beider Augen ist innerhalb von Stunden möglich. Eine rasche antientzündliche Therapie durch hochdosierte Steroidgaben kann die Progression aufhalten. Das bereits infarzierte Gewebe erholt sich kaum, weswegen ein im Rahmen einer Arteriitis temporalis erblindetes Auge blind bleibt.

Die nicht arteriitische AION (NAION):

Die Pathogenese ist nicht immer durch eine Obstruktion der Gefäße bedingt. Ursächlich können auch folgende Faktoren sein:

- Kleine Durchblutungsstörungen im Zinn-Haller-Ring (der aus einem Gefäßkranz kurzer hinterer Ziliararterien, die den Sehnervenkopf versorgen, besteht) führen zu einer subklinischen Schwellung der Nervenfasern der Papille. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse kann sich die resultierende Schwellung nicht komplikationslos ausdehnen

(besonders bei kleinen Papillen). Die versorgenden Gefäße werden komprimiert und es entwickelt sich ein *circulus vitiosus*.

- Ein Verschluss der kurzen Ziliararterien kann durch Arteriosklerose, Embolien, vasospastische Leiden oder Migräne entstehen.
- Eine akute Mangeldurchblutung des N. Optikus, z.B. durch hohen Blutverlust, bei starker Hypotonie oder nach größeren Operationen.

Epidemiologie – das durchschnittliche Alter beträgt 60 Jahre. Arteriosklerose und ein kleiner Papillendurchmesser sind die wichtigsten Risikofaktoren. Nach einem Monat verschlechtert sich in 25 % der Fälle die Funktion des Auges weiter, in 25 % kann sie etwas besser werden und in 50 % kommen keine weiteren Leistungsänderungen mehr vor. Die Wahrscheinlichkeit an einer AION auf dem Partnerauge zu erkranken, ist größer als ein AION-Rezidiv ipsilateral zu erleiden.

Symptome – Visusminderung, RAPD, Gesichtsfelddefekte (meist altitudinal), selten retrobulbäres Schmerzgefühl, Papillenschwellung mit Randblutungen.

Therapie – eine überzeugende Therapie gibt es derzeit nicht. Eine prophylaktische Hämodilution wird empfohlen. Das Hauptziel besteht darin, ein Rezidiv zu verhindern, indem z.B. eine gründliche Untersuchung der kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgt. [9]. Eine etablierte ätiologische Therapie der NAION ist derzeit nicht bekannt. Es sind Versuche beschrieben worden, den Nervus Optikus chirurgisch zu dekomprimieren (Inzisionen um dem Nerv), was einen besseren Abfluss der zerebrospinalen Flüssigkeit ermöglichen und damit die Schwellung und konsequenterweise den Druck auf den N. Opticus reduzieren sollen. Allerdings ist keine Besserung des Visus nach einer solchen Behandlung beschrieben worden. Stattdessen traten Befundverschlechterungen bei Patienten auf, die mehrmals so behandelt worden waren. Die Patienten mit NAION, bei denen keine Optikusdekompression durchgeführt wurde, zeigten sogar eine bessere Visusentwicklung als Patienten nach der Dekompression [10, 11]. Nach einer Kortikosteroidtherapie ist eine Besserung der Sehschärfe und Rückbildung der Skotome in ca. 65 % der Fälle beschrieben worden [12]. Bei vier Patienten wurde eine schnellere Abnahme der Schwellung der Papille nach intravitrealer Triamcinolon Injektion (mit einer relativ geringen Visusbesserung) dokumentiert. Eine Reduktion der Gesichtsfelddefekte wurde jedoch nicht erreicht [13].

5. Neurologische Aspekte

5.1. Innervationssystem der Hornhaut und der unteren Extremitäten

Die Hornhaut ist das am dichtesten innervierte Gewebe des menschlichen Körpers. Die sensorische Innervation der Hornhaut erfolgt durch die Nn. Ciliares longi des N. Ophthalmicus aus dem N. Trigeminus (die kleinen A delta und nichtmyelinisierten C Nervenfasern [14, 15]). Die Hornhautnerven sind überwiegend nicht myelinisiert und haben einen Durchmesser von 0,2 – 10 μm . Die Nervenfaserbündel treten von der Peripherie aus in das Hornhautstroma ein und verlaufen im Anschluss parallel zur Oberfläche in Richtung der zentralen Hornhautareale. Manche Nerven zweigen sich noch vor der Bowmanschen Membran auf und bilden den subbasalen Nervenplexus. Andere wachsen durch die Bowmansche Membran, verzweigen sich weiter und formen somit den basalen epithelialen Plexus [16, 17].

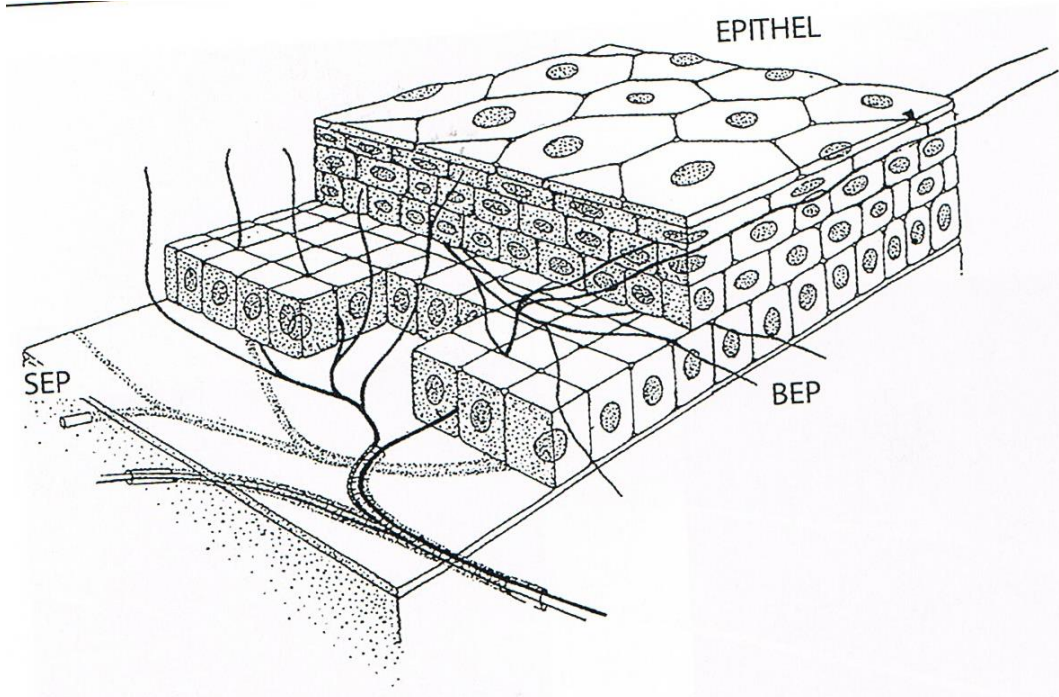


Abb. 1. Schematische Darstellung des SNP: SEP (subepithelialer/subbasaler Plexus), BEP (basaler epithelialer Plexus) [17].

Die Innervation der unteren Extremitäten erfolgt durch N. ischiadicus (Plexus sacralis), spezifischer durch die Äste des N. tibialis (motorische Innervation aller Beuger am Unterschenkel und Mm. flexor hallucis brevis, M. adductor hallucis, M. quadratus plantae, Mm. lumbricales II, III, IV, Mm. interossei, aller Kleinzehenmuskeln. Sensorische Innervation der Fersenhaut, der medialen Wade, des lateralen Fußrandes, der plantaren Oberfläche der Füße, der Zehen (außer der Innenseite der ersten und zweiten Zehe, die von Ästen des N. fibularis communis innerviert wird)) und N.

fibularis communis (sensorische Innervation der Wade, des Fußrückens und motorische Innervation der Mm. tibialis anterior, M. extensor hallucis longus, M. extensor digitorum longus, M. extensor digitorum brevis, M. extensor hallucis brevis.) [16].

5.2. Ätiologie der peripheren Neuropathie

Es können folgende Formen unterschieden werden:

Polyneuropathie – Folgeerscheinungen einer ausgebreiteten Affektion peripherer Nerven.

Polyradikuloneuropathie – die Nervenwurzeln sind schwerpunktmäßig mitbetroffen.

Polyneuritis – eine entzündliche Erkrankung der peripheren Nerven [18].

Eine Affektion des peripheren Nervensystems (PNS) führt zu Reizerscheinungen (Parästhesien, Schmerzen, Krämpfen, Faszikulationen) und Ausfällen (Reflexverlust, Lähmungen, Sensibilitätsstörungen, Hirnnervenstörungen, Störungen des autonomen Nervensystems). Das folgende klinische Bild richtet sich danach, welche Anteile des PNS (motorische, sensible oder autonome Nervenfasern) in welcher Lokalisation und in welchem Ausmaß (Wurzeln, Plexus, Spinalnerven, distale Nerven aufzweigungen, Hirnnerven) betroffen sind. In größeren krankenhausbasierten Fallanalysen, wie der aus dem Jahr 1974 aus dem Mannheimer Klinikum mit 1725 Fällen [18], waren in einem Zeitraum von 5 Jahren Alkoholismus (30,8%), Diabetes mellitus (28,5 %) und Nephropathien (2,4%) die häufigsten Ursachen der peripheren Neuropathie. In den letzten Jahren ist Diabetes an die erste Stelle der Ursachen der Neuropathie geraten - Diabetes mellitus (30 %) und Alkoholabusus (25 %) sind derzeit die häufigsten Ursachen für die periphere Polyneuropathie in Deutschland [19].

Tab. 3. Ursachen der Polyneuritiden und Polyneuropathien [18]

``Entzündliche`` Polyneuritiden	
Immunopathien	Akutes Guillain-Barre-Syndrom (GBS), chronisch inflammatorische demyelinisierende PNP (CIDP), Fisher-Syndrom, multifokal motorische Neuropathie, akute bis subakute Pandysautonomie, benigne monoklonale Gammopathien, neuralgische Schulteramyotrophie
Virale Infekte	AIDS, Zytomegalie, Encephalitis epidemica, Grippe, Hepatitis C, Mononukleose, Herpes Zoster, Masern, Mumps, Varizellen
Bakterielle Infekte	Borreliosen (Acrodermatitis chronica atrophicans, Polyneuritis bei lymphozytärer Meningitis (Bannwarth Syndrom)), Brucellose, Botulismus, Diphtherie, Lepra,

	Leptospirosen, Neurolues, Rickettsiosen, Ruhr, Toxoplasmose, Typhus, Paratyphus
Allergische Reaktionen	serogenetische Polyneuritis
Vaskulär bedingte Polyneuropathien (unter Einschluss der Kollagenosen)	
Obliterierende Gefäßerkrankungen, Periarteriitis nodosa, Lupus erythematoses, Churg-Strauss-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Sjögren Syndrom, Sklerodermie, Kryoglobulinämie, Immunvaskulitis (nichtsystemische, auf das PNS begrenzte Vaskulitis), Critical-Illness-PNP, Diabetes mellitus	
Exotoxische Polyneuropathien	
Medikamente	Almitrin, Amiodaron, Amitriptylin, Amphotericin B, Carbimazol, Chloramphenicol, Chloroquin, Chlorprothixen, Cimetidin, Cisplatin, Colchicin, Cromoglicinsäure, Cytarabin, Dapson, Diamidine, Dichloroacetate, Diphenylhydantoin, Disopyramid, Disulfiram, Enalapril, Ergotalkaloide, Ethambutol, Ethionamid, Ethoglucid, Etretinat, Fibrate, Tacrolimus, Fluoroquinolone, Furmethonol, Gentamicin, Glutemid, Gold, halogenierte Hydroxychinoline, Hydralazin, Imipramin, Indometacin, Interferone, Lachgas, Linezolid, Lithium, Methaqualon, Methimazol, Methylthiouracil, Metronidazol, Natriumcyanat, Neosalvarsan, Nialamid, Nitrofurane, Nitroimidazol, Nucleosid Analoga (ddI, ddC, duT, 3TC), Paclitaxel, Penizillin, Perhexilinmaleat, Procainamid, Procarbazin, Propylthiouracil, Salvarsan, Statine, Stavudin, Streptomycin, Sultiam, Suramin, Taxol, Thalidomid, Vidarabinphosphat, Vinblastin, Vincristin, Vitamin B6
Umweltgifte, Gewerbegifte, Genussmittel	Akrylamid, Alkohol, Alkylphosphatase, Allylchlorid, Arsen, Benzol, Blei, Cyanide, DDT, Dichlorbenzol, Dinitrophenol, Dimethylaminopropionitril (DMAPN), Doxorubicin, 2,4 D, Ethylenoxid, Ethylenglykol, Heroin, Hexacarbon, Lindan, Hexachlorophen, Iminodipropionitril (IDPN), Methylbromid, Pentachlorophenol, polychlorierte Biphenyle, Quecksilber, Schwefelkohlenstoff, TCDD, Tetrachlorkohlenstoff, Thallium, Triäthylzinn, Triorthokresylphosphat, Trichlorethylen, Zinkpyridinethion
Endotoxisch-metabolische Polyneuropathien – unter Einschluss von Granulomatosen und malignen Prozessen mit Infiltration und Kompression der Nerven und chronisch-hereditären Verlaufsformen	
Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien	Akromegalie, Amyloidose, Diabetes mellitus, Hypoglykämie, Hypothyreose, Porphyrie, Schwangerschaft, Urämie
Mangelernährung	Beriberi (Vit. B1 Mangel), Vit. B6, Vit. B12, Vit. E, Hungerdystrophie, gastro-entero-pankreatogene Malabsorption
Paraneoplastische Syndrome	V.a. Karzinomen der Lunge, des Magens, der Mammae, der femininen Genitalorgane, Morbus Hodgkin, Leukämie,

	maligne Retikulose
Paraproteinämie	Plasmozytom, M. Waldenström, Kryoglobulinämie
Infiltrierende Prozesse	M. Boeck, M. Hodgkin, Leukämien, maligne Retikulosen, Meningiosis blastomatosa, Polyzythämie
Chronisch hereditäre-Verlaufsformen	Amyloidose (Paramyloidose oder primäre Amyloidose), hereditäre sensible-autonome Neuropathien (HSAN), hereditär motorisch-sensorische Neuropathien (HMSN), hereditär neuralgische Schulteramyotrophie, familiäre, rezidivierende, polytope Neuropathie (tomakulöse Neuropathie), Refsum-Syndrom (Heredopathia atactica polyneuritiformis), metachromatische Leukodystrophie, M. Krabbe, Adrenomyeloneuropathie, Bassen-Kornzweig-Syndrom, Tangier-Erkrankung, M. Fabry, Riesenaxonenneuropathie

Eine andere Einteilung der Neuropathie kann anhand des betroffenen Areals erfolgen. Somit kann zwischen Axonopathie, Myelinopathie, Neuronopathie, Vaskulopathie, und infiltrativen Prozessen unterschieden werden [20]. Bei der distalen Axonopathie beginnt der Faseruntergang in dem am weitesten von der Nervenzelle (Vorderhornzelle, Spinalganglienzelle) entfernten Abschnitt und breitet sich nach proximal hin aus („Dying-back“ Mechanismus). Diesen Typ findet man bei den toxischen PNP, bei den endokrin-metabolischen Störungen wie dem Diabetes mellitus, der Hypothyreose und der Niereninsuffizienz.

Die Myelinopathie – primäre Schädigung an der Markscheide (z.B. GBS, CIDP, HMSN Typ 1).

Die Vaskulopathie – bei entzündlichen Veränderungen oder bei Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus kommt es durch Ischämie zur Schädigung der entsprechend versorgten Nervenfaszikeln.

Infiltrative Prozesse – können zur Zerstörung der Struktur der peripheren Nerven führen (z.B. Sarkoidose, Lepra, Leukämie, Lymphom).

Klinisch äußert sich die periphere Polyneuropathie in:

- Sensibilitätsstörungen – vermindertem bis aufgehobenem Vibrations- und Lagesinn, strumpfförmiger (socken-/handschuhförmiger) Hypästhesie für Berührung-, Schmerz- und Temperatursinn. Symmetrische, distale Parästhesien und Brennschmerz („burning feet“).
- motorischen Störungen - Unruhe der Beine („restless legs“), schlaffe Lähmung und Atrophie der Tibialislogemusculatur und der Mm. interossei, Reflexabschwächung insbesondere an der unteren Extremität, eventuell Wadenkrämpfe oder faszikuläre Muskelzuckungen.
- vegetativen Störungen – trophische Störungen der Haut bis zum Ulcus cruris, Hyperhidrose, brüchige Nägel, Blasenstörungen, Diarrhöen, Potenzstörungen, Arthropathien, Osteopathien [19].

Bei der Polyneuropathie sind überwiegend die kleinen myelinisierten oder nicht myelinisierten Nervenfasern (A-delta und C Fasern – diese Fasern leiten die Impulse die durch Temperatur-, Schmerz-Reiz oder leichte Berührungen verursacht werden) betroffen [21]. Nach Empfehlung der europäischen Federation der neurologischen Gesellschaften (European Federation of Neurological Societies) ist die Hautbiopsie zur Evaluierung der Dichte der intraepidermalen Nervenfasern als eine der sensibelsten diagnostischen Verfahren anzusehen [22]. Obwohl viele Patienten mit einer schmerzhaften sensorischen Neuropathie sonst normale klinische neurophysiologische Ergebnisse vorweisen können, kann mittels der Biopsie ein relativ breites Spektrum von Nervenfaseränderungen bei diesen Patienten dargestellt werden [23].

Die Hornhautinnervation ist nicht nur für den Schutzschließreflex verantwortlich, sondern hat auch eine trophische Funktion. Sie beeinflusst die Integrität, die Proliferation und Defektheilung [24-26]. Bei der Untersuchung der Pathogenese der neurotrophen Keratopathie konnten mehrere Neurotransmitter in der Hornhaut festgestellt werden. Hierzu zählen Substanz P, Calcitonin Gene-related Peptide, Neuropeptid Y, vasoaktiver intestinaler Peptid, Galanin, Metionin-Enkephalin, Katecholamine und Acetylcholin [27].

Es ist beschrieben worden, dass mit zunehmendem Alter auch bei ansonsten gesunden Menschen eine Reduktion des SNP zu erwarten ist – z.B. um 0.9 % pro Jahr nach Niederer [28].

In Anbetracht der nachgewiesen herabgesetzten Hornhautsensibilität bei Patienten mit Diabetes [29] oder anderen systemischen Erkrankungen aufgrund einer Reduktion oder Änderung des SNP, können die durch die CLSM erhobenen morphologischen Alterationen der Diagnosestellung und Quantifizierung der PNP sehr behilflich sein [30-32].

6. Konfokale laserscanning Mikroskopie (CLSM)

6.1. CLSM – Stand der Technik

Die in vivo Biomikroskopie im Rahmen der Spaltlampenmikroskopie wurde im Jahr 1921 von Gullstrand und Vogt erstmal beschrieben [33]. Die maximale Vergrößerung, die mittels dieser Methode erreicht werden konnte, lag bei 40x – es wurden kleine Hornhautkörperchen beschrieben [34]. Eine weitere Differenzierung dieser war aber nicht möglich.

1942 veröffentlichte Koana eine Arbeit [35] über ein konfokales Mikro-Photometrie-System. Das erste punkt-rasternde Konfokalmikroskop wurde von Marvin Minsky 1955 entwickelt und 1957 zum Patent [36] angemeldet. Von 1960-1968 entwickelte der Tschechoslowake Mojmír Petráň ein konfokales Tandem-Scanning-Mikroskop. Im Jahr 1968 wurde das erste konfokale Raster (Scanning) Mikroskop von Petran [37] beschrieben, welches erst 1986 zur Untersuchung des Auges verwendet wurde. Im selben Jahr 1968 wurde auch das erste hochauflösende Spiegelmikroskop von Maurice [38] entwickelt. Bei diesen Mikroskopen konnten Zellen im lebenden Gewebe des Patienten bei sehr starker Vergrößerung untersucht werden. Eine Präparation oder Fixierung des Materials war nicht nötig.

Egger veröffentlichte zusammen mit Davidovits 1969 und 1971 zwei Arbeiten über das erste konfokale Mikroskop, das mit Laserlicht arbeitete [39, 40]. Zwischen 1977 – 1985 wurde der Laser-Punktscanner und die Rasterung durch Präparatbewegung (stage scanning) von mehreren Wissenschaftlern untersucht und vervollständigt. Mitte der 80er Jahre entwickelten W. B. Amos, J. G. White und Mitarbeiter in Cambridge das erste konfokale Lichtstrahl-Scanning Mikroskop, bei dem das Präparat in seiner Position fixiert war, stattdessen sich aber der Beleuchtungspunkt bewegte.

Ab dem Jahr 2000 hat die Arbeitsgruppe von Li [41] versucht die konfokalmikroskopisch gemessenen Hornhautstrukturen dreidimensional zu rekonstruieren. Bei dieser Rekonstruktion konnten aber einzelne dünnere Schichten der Hornhaut (wie z.B. das Epithel) nicht dargestellt werden. 2006 hat die Rostocker-Gruppe mit dem entwickelten Rostock Cornea Modul (RCM)-HRT II eine komplette und hochauflösende Rekonstruktion der gesamten Hornhaut ermöglicht [42]. 2009 wurde eine Applikation von PMMA-Kappe (mit einem Gel-Medium) auf dem Mikroskop angeregt, um eine bessere Darstellung der Honhautstrukturen ohne Kompressionsartefakten zu erreichen [43]. Eine typische Vergrößerung einer Aufnahme mit dem in der Studie verwendeten CLSM beträgt ca. 400 x 400 µm.

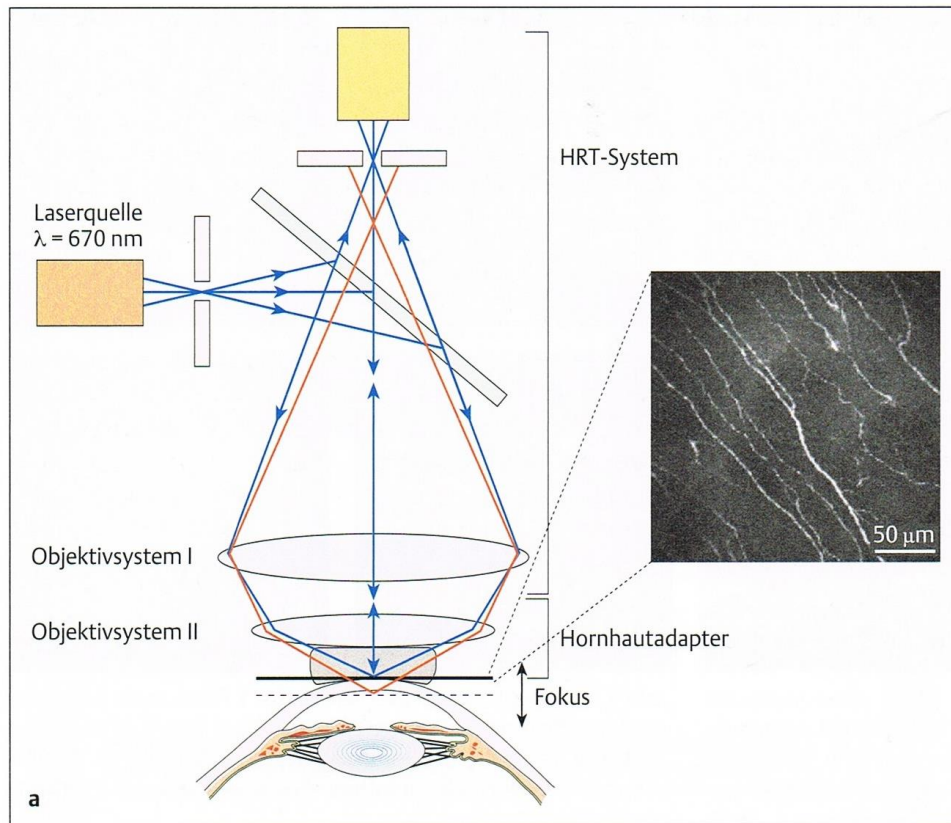


Abb. 2. Schematische Darstellung des konfokalen Mikroskops [44].

6.2. CLSM als Biomarker

Die konfokale Mikroskopie der Hornhaut ist ein neues Verfahren mit dem eine Darstellung der Hornhautstrukturen bis in die zelluläre Ebene möglich ist. Die konfokale Mikroskopie kann angewendet werden, um den Schichtaufbau der Hornhaut in vivo zu analysieren [44]. Der Strahlengang des CLSM und die typische Abbildung des SNP sind in Abb. 2 dargestellt.

Es kann:

- die Epithelzellzahl, Epithelschichtdicke, Keratozytenzahl, Endothelzellzahl bestimmt werden.
- durch die Erfassung von Form und Dichte dendritischer antigenpräsentierender Zellen eine Wechselwirkungen zwischen Antigen und antigenpräsentierenden Zellen in vivo dargestellt werden.

- die Morphologie der Hornhautinnervation, insbesondere des SNP, dargestellt werden. Somit können Sensibilitätsstörungen unterschiedlicher Genese und z.B. das Reinnervationsverhalten nach hornhautchirurgischen Maßnahmen quantitativ erfasst werden.

Die konfokale Mikroskopie ermöglicht die Visualisierung der unterschiedlichen Zellpopulationen der Bulbuswand – Hornhaut, sowie Bindehaut und der oberflächlichen Sklera [44]. Die Anwendung der CLSM ist in der Tab.4 aufgeführt.

Tab. 4. Einsatzbereich der CLSM [44]

Klinischer Einsatzbereich	Zielstrukturen	Quantifizierbare Parameter	Therapeutische/ diagnostische Konsequenzen
Hornhautdystrophien	Pathologische Veränderungen, die spaltmikroskopisch nur vermutet werden können	Exakte Tiefenlokalisierung, Identifizierung beteiligter zellulärer und interstitieller Strukturen	Frühe prognostische Einordnung Subdifferenzierung von Hornhautdystrophien
Verlaufskontrolle nach fistulierender Glaukomchirurgie	Mikrozysten, Entzündungszellen, rote und weiße Blutzellen, Erfassung bisher unbekannter hochreflektiver sphärischer Strukturen	Dichte von prognostisch günstigen Mikrozysten	Planung und Steuerung des Einsatzes von Wundheilungsmodulatoren
Kontaktlinsenträger	Erfassung der Konjunktivalisierung der peripheren Hornhaut, Identifikation von Becherzellen in atypischer Lokalisation, erhöhte Anzahl dendritischer Zellen unter Einschluss des Hornhautzentrums, erhöhte Zellzahl von Superfizialzellen des Hornhautepithels, hochreflektierende Mikrostrukturen im Hornhautstroma, verminderte Reflexion der Keratozytenkerne	Langerhans-Zelldichte in Hornhautzentrum und Peripherie, absolute Superfizialzelldichte, Hornhautepitheldicke zentral, intermediär und peripher	Wechsel der Kontaktlinsen oder der Pflegemittel
Oberflächenerkrankungen der Hornhaut	Langerhans-Zelldichte, Rundzellinfiltrate, besonders limbusnahe, Beteiligung der Meibom-Drüsen am Entzündungsprozess, Dichte und Form des subepithelialen Nervenplexus	Langerhanszelldichte, Becherzelldichte, Nervenfaserdichte, Epitheldicke und Epithelzellzahl	Einsatz anderer Tränenersatzmittel, zusätzliche antientzündliche Therapie, Diagnostik und Bestätigung von Akanthamöben-Zysten, ggf. Beeinflussung der neuroparalytischen Komponente

Bei den Kontaktlinsenträgern ist eine Reduktion der Hornhautsensibilität beschrieben worden [45], die aber nicht die Morphologie der Hornhautnerven ändert [46, 47]. Bei harten Kontaktlinsen sind stärkere Reduktionen der Hornhautsensibilität als bei weichen beschrieben worden [46].

Außerdem zeigte sich, dass es nach Kontaktlinsenkaenz zu einer Besserung der Hornhautsensibilität kam [48].

Beim Keratokonus wurde eine geringere Dichte und vermehrte Tortuosität des SNP mit abnormaler Konfiguration des Gewebes am Apex des Keratokonus [49-52] beschrieben. Eine positive Korrelation zwischen der Dichte des SNP und dem Schweregrad des Keratokonus konnte auch dokumentiert werden [51]. Zusätzlich konnte eine Abnahme der Dichte des Hornhautepithels festgestellt werden, womit sich eine Mitbeteiligung des Epithels in der Pathogenese des Keratokonus andeuten lässt [50]. Im Rahmen dieser Erkrankung zeigen sich destruktive Änderungen der Nervenfasern und der Schwann Zellen, die dann proteolytische Enzyme produzieren können (z.B. Katepsin B und G) [53].

Im Rahmen der Sicca-Problematik können in der Literatur verschiedene Aussagen gefunden werden. Dabei wird eine Hypo- [54, 56] bis Hypersensibilität [57] der Hornhaut sowie eine Rarifizierung [58, 59] bis eine starke Zunahme [60] der Dichte des SNP beschrieben. Diese Variabilität kann durch verschiedene Stadien des Sjören Syndroms bedingt sein, aber in vielen Studien wird von einer deutlichen Zunahme der Nerventortuosität berichtet [61].

Bei einer Keratitis (z.B. durch Herpes simplex oder Zoster ophthalmicus) wurde ein rarifizierter SNP (mit geringerer Dichte der Nervenfasern) mit entsprechender herabgesetzter Hornhautsensibilität beschrieben [62-65]. Auch bei einer Keratitis durch Akanthomöben oder Pilzen wurde eine Abnahme des SNP nachgewiesen [66]. In weiteren Studien wurde eine Reduktion der Dichte des SNP mit einer Zunahme der dendritischen Zellen festgestellt, was eine direkte Interreaktion zwischen dem neurologischen und immunen System der Hornhaut zeigt [67].

Nach operativen Verfahren wurde eine Regeneration des SNP beschrieben. Zum Beispiel zeigte sich nach einer perforierenden Hornhauttransplantation eine langsame Regeneration. Eine normale Morphologie der Nerven wird allerdings nicht erreicht [68]. Zuerst regenerieren sich stromale Nerven (innerhalb von ca. 7 Monaten), danach der SNP (ca. 2 Jahre) [68]. Obwohl der SNP nach 12 Monaten noch nicht darstellbar war, zeigte sich trotzdem eine deutliche Besserung der Hornhautsensibilität. Es ist möglich, mittels der CLSM die ersten feinen regenerierten Nervenfasern des SNP darzustellen [69]. Weitere Studien haben die Regeneration des SNP nach einem Trauma und einer Hornhauttransplantation verglichen und stellten die Hypothese auf, dass die Narbenbildung nach einer perforierenden Transplantation eine optimale Regeneration begrenzt, da bei den transplantierten Patienten, sogar nach 40 Jahren nach der Operation, eine reduzierte Dichte mit vermehrter Tortuosität des SNP vorhanden war [70, 71].

Nach einer photorefraktiven Keratektomie wurde eine langsame Regeneration des SNP innerhalb von ca. 2 Jahren beschrieben [72]. Allerdings können morphologische Alterationen der Nerven noch bis zu 5 Jahren nach der Behandlung dokumentiert werden [73, 74]. Die Hornhautsensibilität zeigt sich schon früh nach 4-6 Wochen und ist in 6-12 Monaten wieder vollständig vorhanden [75, 76].

Die Hornhautsensibilität nach der Laser In Situ Keratomileusis (LASIK) ist nach ca. 6 Monaten wieder vorhanden [77, 78]. Eine Reduktion des SNP nach LASIK beträgt ca. 90 % [79]. Die Reinnervation erfolgt langsamer. Nach 6 Monaten können die ersten Nerven in der zentralen Hornhaut dargestellt werden [80]. Allerdings hat die Nervendichte auch 12 Monate nach der Operation erst die Hälfte des präoperativen Ausmaßes erreicht [79, 81]. Auch 2 bis 3 Jahre nach der Behandlung zeigt sich ein reduzierter SNP [80], und sogar nach 5 Jahren ist die Regeneration noch nicht vollständig abgeschlossen [72]. Es wird eine starke Korrelation zwischen der Regeneration des SNP und der Hornhautsensibilität beschrieben [77, 81]. In dem Vergleich der Regeneration nach einer Femtosekunden-Laser Behandlung oder einer mechanischer Mikrokeratektomie konnten keine Unterschiede dargestellt werden [82].

In einer Studie wurde nach Laser-Assisted Sub-epithelial Keratectomy (LASEK) eine schnellere Regeneration der Hornhautsensibilität von ca. 3 Monaten beschrieben (obwohl der SNP 6 Monate nach der Operation erst die Hälfte der präoperativen Dichte erreicht hatte). Es konnten keine weiteren Unterschiede der Regeneration des SNP nach LASIK oder LASEK festgestellt werden [83].

6.3. CLSM bei neurodegenerativen Erkrankungen

6.3.1. CLSM bei Nierenerkrankungen

In der Literatur sind relativ wenige Patienten mit Nierenerkrankungen beschrieben, bei denen eine CLSM Diagnostik der Hornhaut durchgeführt worden ist. Liang beschrieb konfokalmikroskopisch dargestellte Hornhautveränderungen bei nephropatischer Cystinosis und konnte die Kristalle und die damit verbundene Photophobie, die auch durch mögliche Nervenschädigungen des SNP und die Infiltration von Entzündungszellen bedingt sein können, darstellen [84]. Pradhan hat die konfokale Mikroskopie bei einem Patienten mit einer atypischen gittrigen Hornhautdegeneration durchgeführt. Im Verlauf hatte sich bei diesem Patienten eine Amyloidose mit Proteinurie, Paraproteinämie und Glomerulischädigung als manifeste Nierenfunktionsstörung entwickelt. Auch bei Alport-Syndrom wurden hyporeflektive Verdichtungen im Bereich der Descemetmembran und hyperreflektive Trübungen im vorderen und mittleren Stroma konfokalmikroskopisch dargestellt. Bei Morbus Fabry könnte die Kornea verticillata gut dargestellt werden [85]. In diesen Fällen kann die CLSM auch als Früherkennungsmarker für eine mögliche Hornhautdegeneration mit folgendem Nierenversagen verwendet werden [86 - 88]. Ohguro beschrieb Änderungen des Endothels bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, wie zum Beispiel Polymegantismus und Pleomorphismus [89]. Es wurden aber noch keine Studien publiziert, in denen der SNP bei diesen Patienten untersucht worden ist.

6.3.2. CLSM bei AION

Unseres Wissens nach wurden noch keine konfokalmikroskopischen Studien durchgeführt, in welchen der SNP bei AION-Patienten analysiert worden ist. Hayreh konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der AION und anderen internistischen Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Diabetes, Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie) feststellen. Auch einen Zusammenhang mit vaskulär bedingten Erkrankungen wie Apoplex und Migräne oder Nikotinabusus fand er nicht, ebenso keine Korrelation mit Geschlecht oder Alter des Patienten [90, 91].

7. Materiale und Methoden

7.1. Struktur der Studie

Es wurden dialysepflichtige Patienten (mit und ohne Diabetes mellitus) und AION-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht.

Folgende **Einschlusskriterien** mussten erfüllt sein:

- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
- Terminale Niereninsuffizienz, die seit mindestens 3 Monaten mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wird ODER chronische Niereninsuffizienz (CKD Stadium IV oder V)
- Diabetes mellitus
- AION

Folgende **Ausschlusskriterien** waren angesetzt:

- Augenerkrankungen, die nicht diabetogen, durch AION oder dialysebedingt sind oder eine ophthalmologische Untersuchung beeinflussen könnte (z.B. Trauma, Entzündungen, Augen-Operationen in der letzten 6 Monaten)
- Kontaktlinsenträger
- neurologische Erkrankungen
- Eingeschränkte Mobilität des Patienten oder andere Umstände, die nach Auffassung des Prüfers gegen die Durchführung der Untersuchungen sprechen.

Bei den Teilnehmern dieser Studie wurden folgende Parameter erhoben:

7.2. Augenärztliche und internistische Untersuchung

Augenärztliche Untersuchungen – Visuserhebung, Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnittes an der Spaltlampe.

Die Hornhautsensibilität wurde mittels Ästhesiometer nach Couche-Bonnet bestimmt (Luneau Ophthalmologie, France). Die Hornhaut wurde mit dem Nylon-Monofilament (Durchmesser von 0,12 mm und maximaler Länge von 60 mm) leicht berührt. Die Messungen wurden mit der maximalen Länge und somit mit geringstem Druckgefühl angefangen - wenn keine positive Antwort vorlag, wurde das Monofilament gekürzt (in 5 mm Schritten) bis es zu einer positiven Antwort kam.

Internistische Untersuchungen - bei der Untersuchung handelte es sich um eine übliche klinische Untersuchung des Patienten mit dem Schwerpunkt der Erfassung einer möglichen peripheren Neuropathie durch Anwendung von Neuropathie-Defizit-Score (NDS), Neuropathie-Symptom-Score (NSS) und dem Michigan-Neuropathy-Screening-Instrument (MNSI). (Siehe Anlage).

Andere relevante Parameter zur Beschreibung der klinischen Situation bzw. der Schwere der Erkrankung einschließlich Komplikationen (Dialysebeginn, -art, -frequenz und -dauer, aktuelle Nierenfunktion, Blutdruck, Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, Veränderungen der Medikation und Labor-Parameter) wurden den klinischen Akten entnommen.

Der ophthalmologische Status (z.B. Stadium der diabetischen Retinopathie, funduskopische Veränderungen bei Dialysepatienten und AION-Patienten) wurde mit den Alterationen der Hornhautnerven, dem NDS, dem NSS sowie dem MNSI in Korrelation gesetzt und analysiert.

7.3. Konfokale Laserscanning Mikroskopie

Die Untersuchungen wurden mit einem konfokalen Laserscanning Mikroskop der Firma Heidelberg Engineering durchgeführt. Als Grundlage dient der zur Glaukomdiagnostik eingesetzte Heidelberg Retina Tomograph (HRT 2), welcher, mittels eines von der Rostocker Arbeitsgruppe entwickelten Hornhautmoduls (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland), für den Einsatz im Bereich des vorderen Augenabschnittes umgerüstet worden ist. Als Strahlungsquelle im HRT 2 kommt ein Diodenlaser mit der Wellenlänge von 670 nm zum Einsatz. Die gewonnenen oberflächenparallelen Schnitte weisen eine Schichtdicke von ca. 2 μm auf und stellen das Untersuchungsobjekt mit einer ca. 400 x 400 μm Vergrößerung dar, wobei diese Parameter jedoch objektivabhängig sind.

Die Frontlinse wird über eine PMMA-Kappe (Tomo-Cap) unter Nutzung eines Kontaktgels (Visidic, Bausch & Lomb/Dr. Mann Pharma, Berlin, Deutschland; Refraktionsindex 1.35) auf die Hornhautoberfläche angesetzt.

Durchführung:

- Die Patienten werden mithilfe der justierbaren Kinn- und Stirnstütze in die für die Untersuchung benötigte Position des Strahlenganges des konfokalen Mikroskops positioniert.
- Es erfolgt eine Lokalanästhesie (Proparacain Augentropfen, Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland) des zu untersuchenden Auges.
- Eine kleine Menge des Kontaktgels (Visidic) wird zur besseren Ankopplung der Tomo-Cap an die Hornhautoberfläche auf die Hornhaut aufgetragen.
- Die Kontaktzone zwischen Hornhaut und Gerät wird über eine seitlich angebrachte Kamera auf dem Untersuchungsmonitor abgebildet und zusammen mit den konfokalen Aufnahmen gespeichert.
- Es wurden Einzel- (jede Einzelaufnahme beträgt eine Fläche von $400 \times 400 \mu\text{m}$), Volumen- (Serienaufnahmen in einem definierten Abstand in einer Gesamtaufnahmezeit von ca. 2 sek) und Composite-Aufnahmen (zusammengesetzte Abbildungen von mehreren Einzelaufnahmen) erhoben.
- Die Volumen-Scans ermöglichen, nach einer Bearbeitung der Daten mittels eines dafür von Winter [125] entwickelten Programms, eine Rekonstruktion kleiner untersuchten Gewebeblöcke, die Markierung der Nervenfasern und deren weitere Analyse. Die Bearbeitungs-Schritte sind auf der nächsten Seite geschildert.



Abb. 3. Das konfokale Laserscanning Mikroskop - bestehend aus HRT II und RCM.



Abb. 4. Untersuchung eines Patienten mit dem konfokalen Laserscanning Mikroskop (HRT II \ RCM).

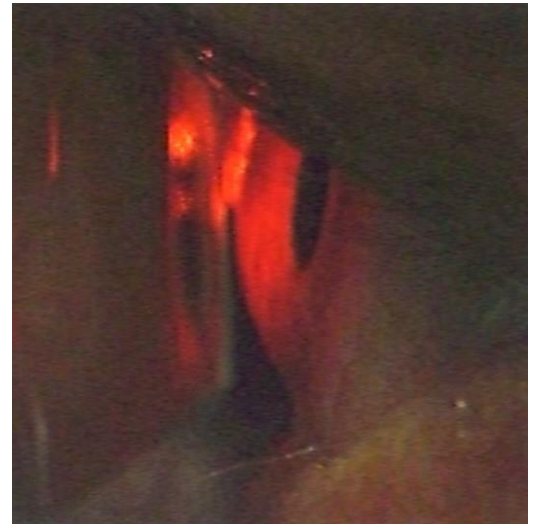


Abb.5. Kamerabild zur Justierung des Kontaktes zwischen der Tomo-Cap am Mikroskop und dem Auge.

Mittels der CLSM können folgende Parameter des SNP bestimmt werden:

Faserlänge in μm , Faserlänge pro mm^2 , Faserdichte pro mm^2 , Nervenverzweigungen pro mm^2 , Verbindungspunkte der Nervenfasern pro mm Randlänge, Verbindungspunkte der Nervenfasern pro 1 mm^2 , Faserdicke in μm , Tortuosität (Tortuosität 1 bis 4 – verschiedene Merkmale zur Quantifizierung der Tortuosität des SNP) der Nervenfasern.

Die erhobenen Bilder des SNP wurden mit der von Winter entwickelten Software bearbeitet [91]:

es erfolgte eine Ton-und Kontrastverbesserung



eine Reduktion der Artefakten und Filterung,



Rekonstruktion von unterbrochenen Nervenfasern sowie deren Glättung,



Segmentierung (Trennung der Nervenfasern vom Bildhintergrund),



Skelettierung aller segmentierten Nervenfasern (mittels eines topologie- und geometrieeerhaltenden parallelen Segmentierungsalgorithmus),



eine graphische Rekonstruktion (Umwandlung des Skeletts in einen ungerichteten Graphen)



und eine Pixelklassifizierung.

Anschließend erfolgte eine quantitative Auswertung der Strukturen des SNP und die statistische Auswertung.

In der Abbildung 6. ist das SNP vor und nach der Bearbeitung dargestellt.

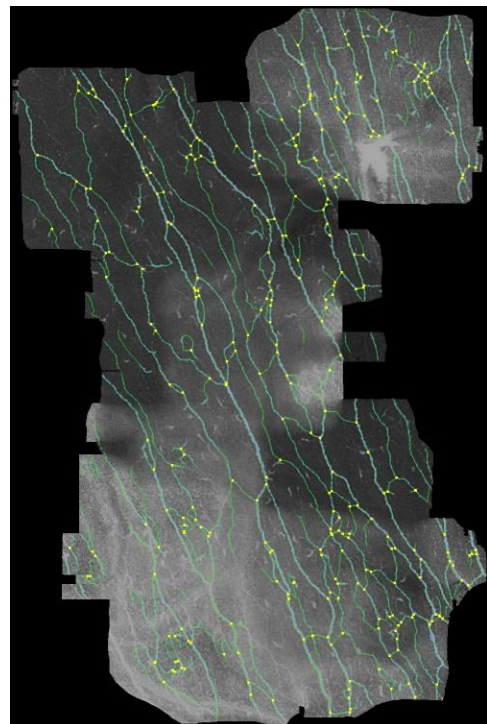
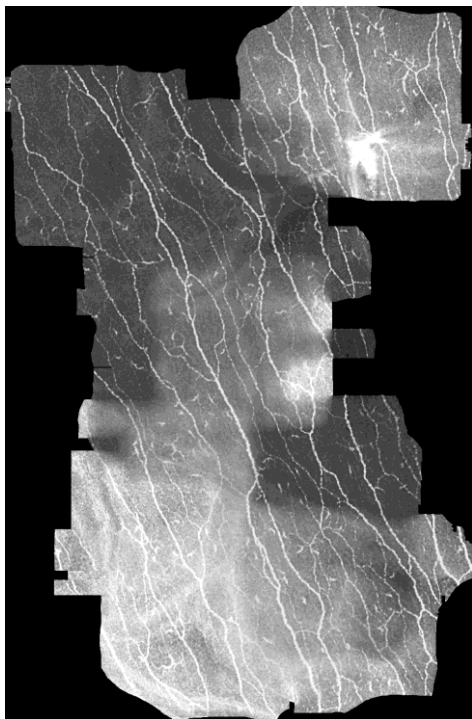


Abb. 6a. Eine Composite-Aufnahme des SNP – die reichlichen Nervenfasern sind weiß dargestellt.

Abb. 6b. Dieselbe Aufnahme nach Bearbeitung. Die Nervenfasern sind grün markiert, die Verbindungspunkte gelb.

7.4. Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mittels SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) analysiert. In der deskriptiven Statistik wurden der Minimal-, Maximal- und Mittelwert, als auch der Median und die Standardabweichung erfasst. Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test in normalverteilte und nicht normal verteilte Daten eingeteilt. Für Daten aus der Normalverteilung wurden parametrische Tests wie der t-Test verwendet. Für nicht normalverteilte Daten wurden die nicht parametrische Tests wie U-Test von Mann-Whitney und Wilcoxon Test verwendet. Alle p Werte aus den zweiseitigen statistischen Tests mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Die Korrelation wurde durch Pearson's (parametrische) und Spearman's (nicht parametrische) Korrelations-Koeffizienten analysiert.

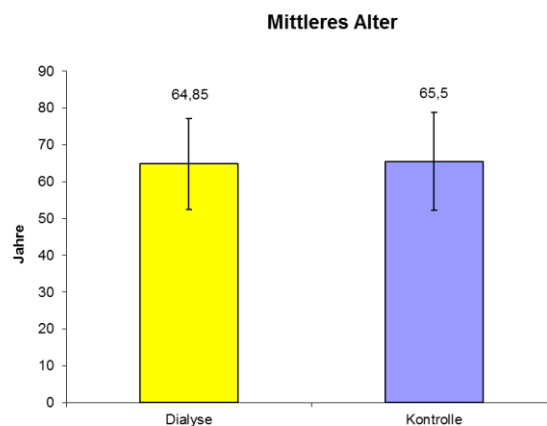
8. Ergebnisse

Diese Studie ist eine offene, nichtrandomisierte Querschnittsstudie.

Es wurden folgende Patientengruppen untersucht:

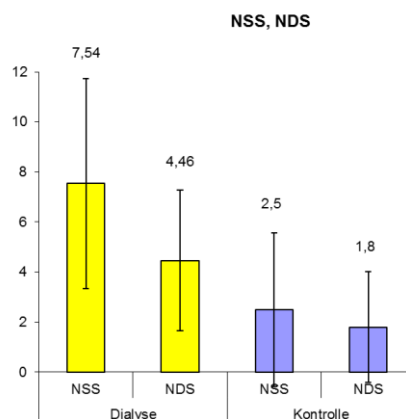
- 26 dialysepflichtige-Patienten (mittleres Alter 65 J., 4 Frauen, 22 Männer):
 - 15 mit Diabetes mellitus, 11 ohne Diabetes mellitus
- 13 AION-Patienten (mittleres Alter 70 J., 4 Frauen, 9 Männer)
- 20 Kontroll-Patienten (mittleres Alter 65 J. in der Dialysegruppe und 56 in der AION-Gruppe, 6 Frauen, 14 Männer)

8.1. Analyse der dialysepflichtigenpatienten vs. Kontrollgruppe



1. Grafik. Mittleres Alter der Patienten.

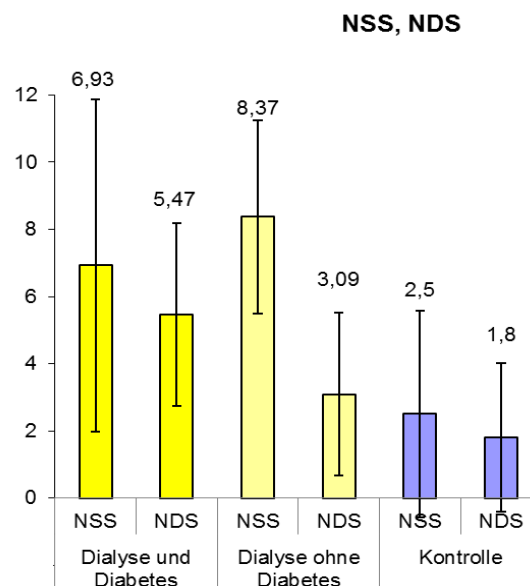
Das mittlere Alter der Patienten in der Dialyse-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe betrug 65 Jahre. Die beiden Gruppen waren altersangepaßt ($p = 0,86$).



2. Grafik. NSS, NDS Scores bei den Dialysepflichtigen- und Kontroll-Patienten.

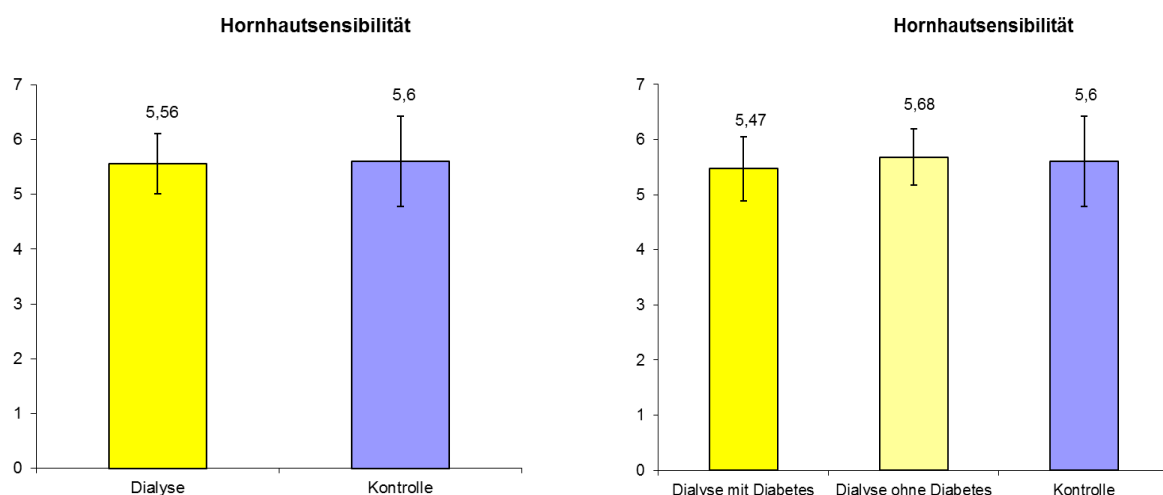
Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Dialyse-Gruppe und der Kontrollgruppe in folgenden Parametern ($p \leq 0,01$): NSS, NDS – die NSS und NDS Scores waren

signifikant reduziert bei den Dialyse Patienten. (Nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung.). In der Dialyse Gruppe lagen schwere neuropatische Symptome ($NSS \geq 7$) und leichte neuropatische Defizite vor (NDS 3-5). In der Kontrollgruppe war dies nicht der Fall.



3. Grafik. NSS, NDS Scores bei Dialysepflichtigen-Patienten mit und ohne Diabetes, und Kontrollpatienten.

In den Dialyse - Subgruppen konnten folgende Tendenzen dargestellt werden – die NSS Scores waren bei den Dialysepatienten (schwere neuropatische Symptome (≥ 7) bei Dialysepatienten ohne Diabetes und mäßige bis schwere (6 - 7) bei Dialysepatienten mit Diabetes) ohne Diabetes mellitus höher und die NDS Scores geringer als bei den Dialyse Patienten mit Diabetes. ($p_{NSS \text{ Dialyse mit Diabetes}} = 0,008$, $p_{NSS \text{ Dialyse ohne Diabetes}} = 3,42$, $p_{NDS \text{ Dialyse mit Diabetes}} = 4,58$, $p_{NDS \text{ Dialyse ohne Diabetes}} = 0,21$ (Nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung.)



4. Grafik. Hornhautsensibilität bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.

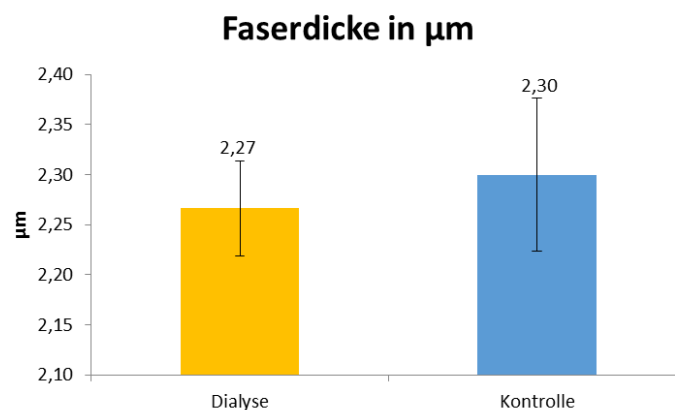
5. Grafik. Hornhautsensibilität bei Dialysepflichtigen-Patienten mit Diabetes und ohne Diabetes, und bei den Kontrollpatienten.

Die Hornhautsensibilität zeigte keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen ($p = 0,672$ nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung.). Siehe Grafik 4.

Auch zwischen den Subgruppen Dialyse mit Diabetes vs. Kontrolle und Dialyse ohne Diabetes vs. Kontrolle lagen keine signifikanten Unterschiede bei der Hornhautsensibilität vor. ($p_{\text{Dialyse mit Diabetes}} = 0,85$, $p_{\text{Dialyse ohne Diabetes}} = 0,55$ nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung). Siehe Grafik 5.

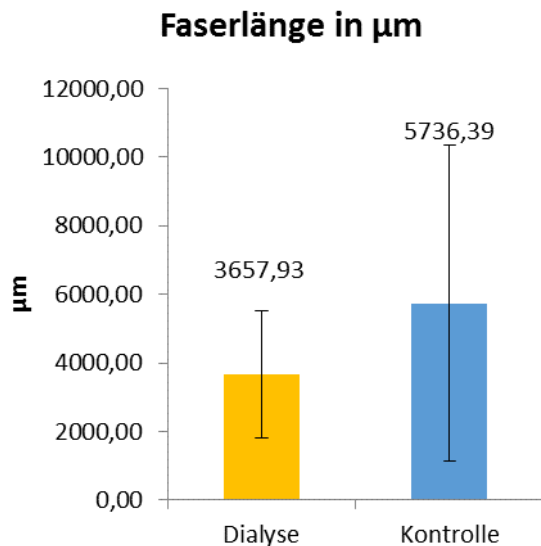
8.1.1. Morphologie des SNP

Eine Tendenz zum Unterschied zwischen der Dialyse- und Kontroll - Gruppe konnte nur bei der Faserdicke der Nerven dargestellt werden. ($p_{\text{Dialyse ohne Diabetes}} = 0,049$ und $p_{\text{Dialyse mit Diabetes}} = 0,007 \leq 0,05$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung). Siehe Grafik 6.

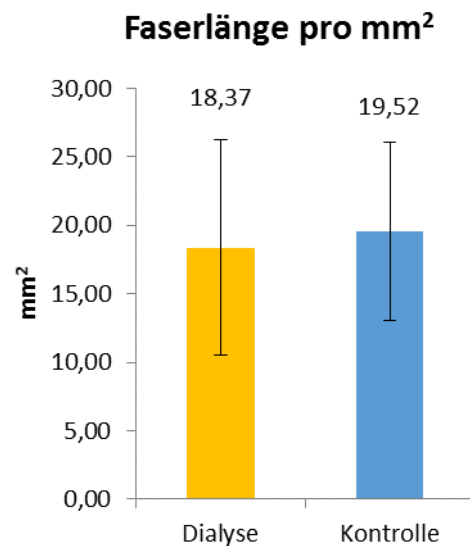


6. Grafik. Faserdicke in μm bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.

Die Nervenfasernlänge in μm ($p = 0,057$ nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung) siehe Grafik 7. und pro mm^2 ($p = 0,567$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung). Siehe Grafik 8.

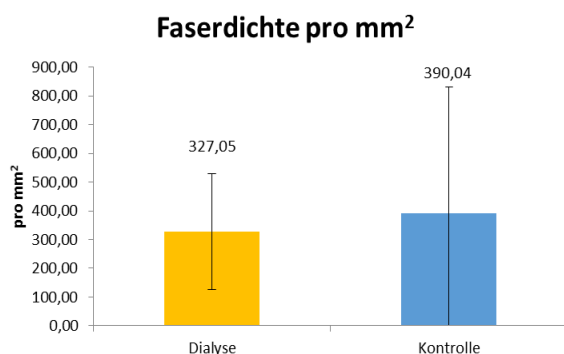


7. Grafik. Faserlänge in μm bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.

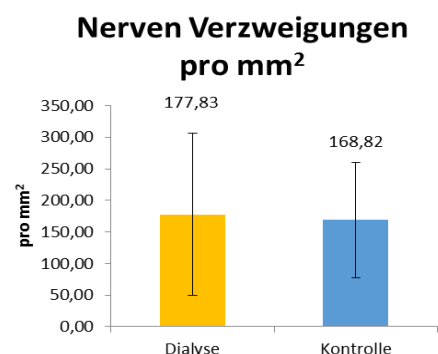


8. Grafik. Faserlänge pro mm^2 bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.

Kein signifikanter Unterschied der Nervenfaserdichte ($p_{\text{Dialyse}} = 0.647$; $p_{\text{Dialyse ohne Diabetes}} = 0.697$; $p_{\text{Dialyse mit Diabetes}} = 0.224$ nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler). Siehe Grafik 9.



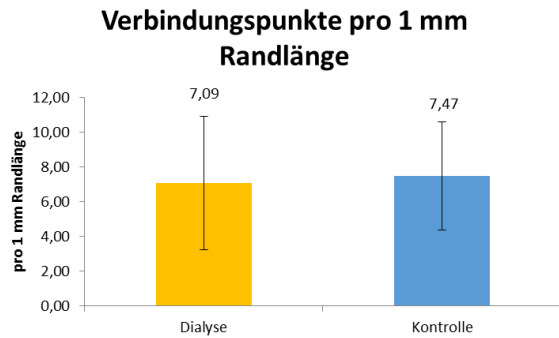
9. Grafik. Faserdichte pro mm^2 bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.



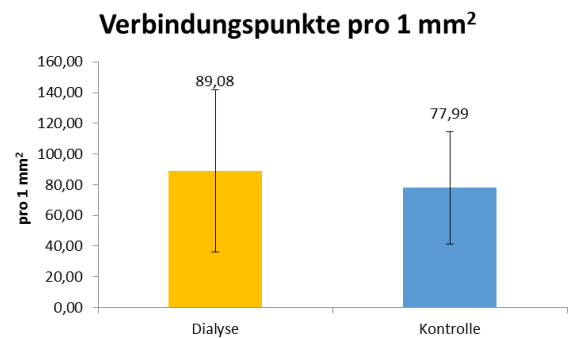
10. Grafik. Nerven Verzweigungen pro mm^2 bei Dialysepflichtigen und Kontrollpatienten.

Kein signifikanter Unterschied der Nerven Verzweigungen ($p = 0.774$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung). Siehe Grafik 10.

Kein signifikanter Unterschied der Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge ($p = 0.69$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung) siehe Grafik 11. und 1 mm^2 ($p = 0.39$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung) Siehe Grafik 12.

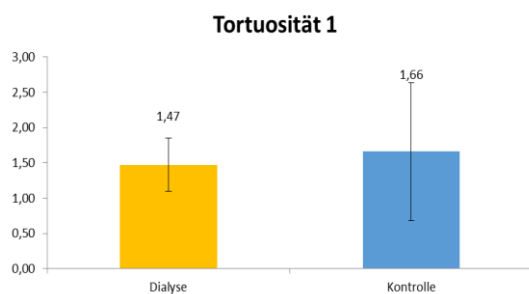


11. Grafik. Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.

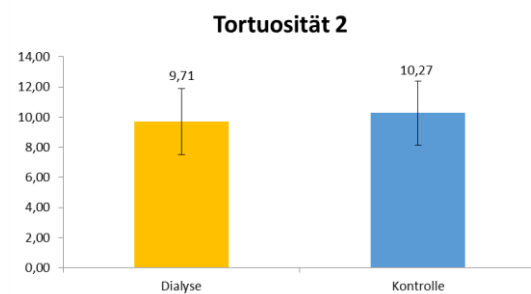


12. Grafik. Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm² bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.

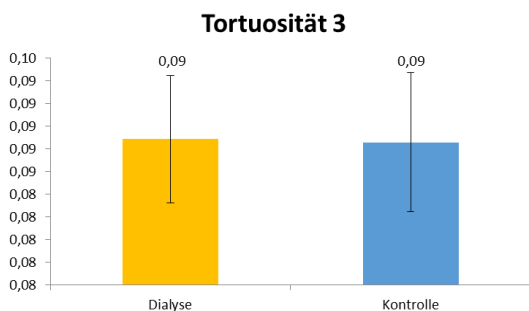
Kein signifikanter Unterschied der Nerven-Tortuosität 1 ($p_1 = 0.98$ nach Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung) und 2 bis 4 ($p_2 = 0.34$, $p_3 = 0.865$, $p_4 = 0.897$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung). Siehe Grafik 13. – 16.



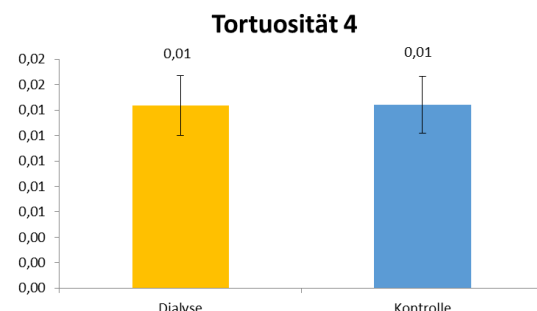
13. Grafik. Nerven Tortuosität 1 bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.



14. Grafik. Nerven Tortuosität 2 bei Dialysepflichtigen- und Kontrollpatienten.



15. Grafik. Nerven Tortuosität 3 bei dialysepflichtigen und Kontrollpatienten.



16. Grafik. Nerven Tortuosität 4 bei dialysepflichtigen und Kontrollpatienten.

Es lagen im Vergleich zu gesunden Probanden bei Dialysepatienten mit oder ohne Diabetes sowie mit oder ohne diabetischer Retinopathie keine sinifikanten Unterschiede in den Parametern des SNP vor (alle p Werte > 0,05):

- SNP-Parameter bei dialysepflichtigen Diabetikern **mit** einer diabetischen Retinopathie im Vergleich zu Normalprobanden: Faserlänge in μm $p = 0,17$, Faserlänge pro mm^2 $p = 0,14$, Faserdichte pro mm^2 $p = 0,11$, Nervenverzweigungen pro mm^2 $p = 0,21$, Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge $p = 0,43$, Verbindungspunkte pro 1 mm^2 $p = 0,88$, Faserdicke in μm $p = 0,11$, Tortuosität 1 $p = 0,87$, Tortuosität 2 $p = 0,95$, Tortuosität 3 $p = 0,64$, Tortuosität 4 $p = 0,98$.

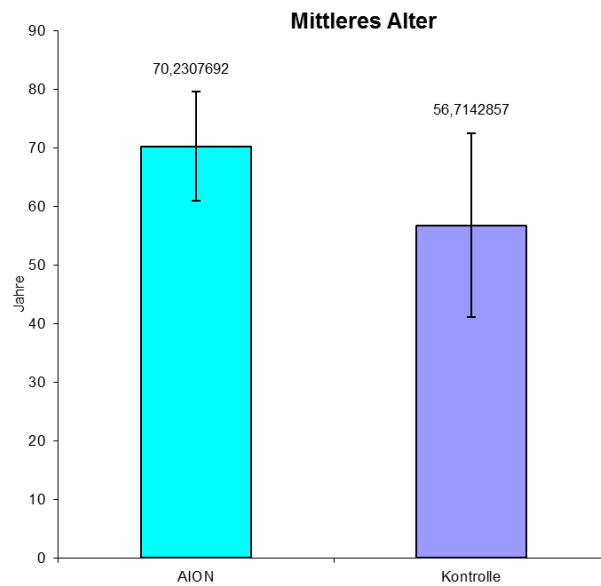
- SNP-Parameter bei dialysepflichtigen Diabetikern **ohne** einer diabetischen Retinopathie im Vergleich zu Normalprobanden: Faserlänge in μm $p = 0,38$, Faserlänge pro mm^2 $p = 0,63$, Faserdichte pro mm^2 $p = 0,78$, Nervenverzweigungen pro mm^2 $p = 0,42$, Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge $p = 0,84$, Verbindungspunkte pro 1 mm^2 $p = 0,34$, Faserdicke in μm $p = 0,06$, Tortuosität 1 $p = 0,07$, Tortuosität 2 $p = 0,18$, Tortuosität 3 $p = 0,53$, Tortuosität 4 $p = 0,71$.

Es lag ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0.01$ nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung) bei folgenden Laborparametern: GFR (ml/min), Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$), Harnstoff (mmol/l) und HbA1c (%) zwischen den dialysepflichtigen Patienten und der Kontrollgruppe:

Tab. 5. **Laborwerte:**

Mittelwert	Dialysegruppe	Kontrollgruppe
der GFR	9.9	50.2
des Kreatinins	660.96	87.75
des Harnstoffs	19.24	5.82
des HbA1c	6.08	5.33

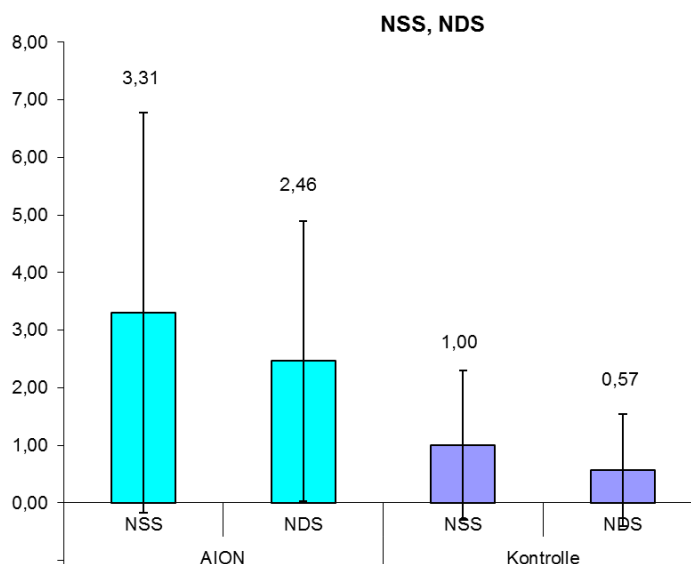
8.2. Analyse der AION-Patienten vs. Kontrollgruppe



17. Grafik. Mittleres Alter bei AION- und Kontrollpatienten.

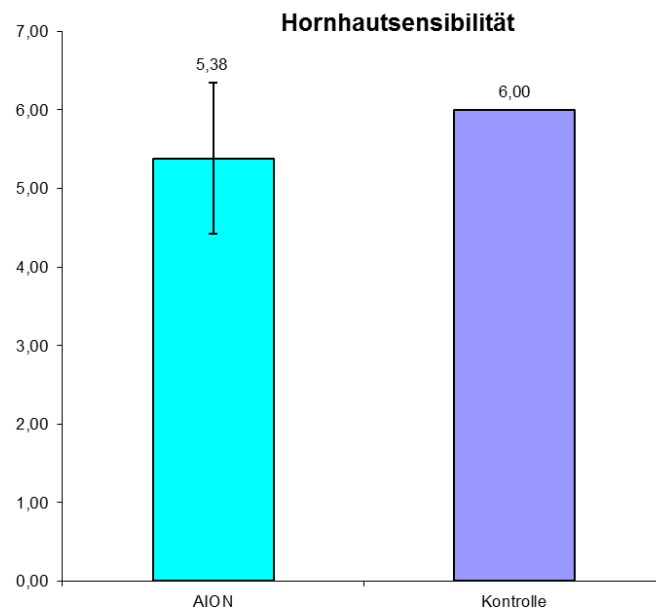
Das mittlere Alter in der AION Gruppe betrug 70 Jahre. Siehe Grafik 17.

NSS, NDS Scores zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. ($p_{\text{NSS}} = 0.556$ und $p_{\text{NDS}} = 0.335$ nach Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung). NSS 3 bis 4 - leichte Symptome der Neuropathie waren in der AION Gruppe vorliegend. Siehe Grafik 18.



18. Grafik. NSS, NDS-Scores bei AION- und Kontrollpatienten.

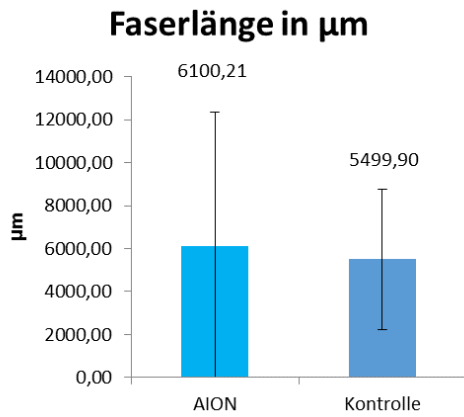
Es lagen keine signifikante Unterschiede bei der Hornhautsensibilität zwischen den beiden Gruppen vor. ($p = 0.312$ nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung). Siehe Grafik 19.



19. Grafik. Hornhautsensibilität bei AION- und Kontrollpatienten

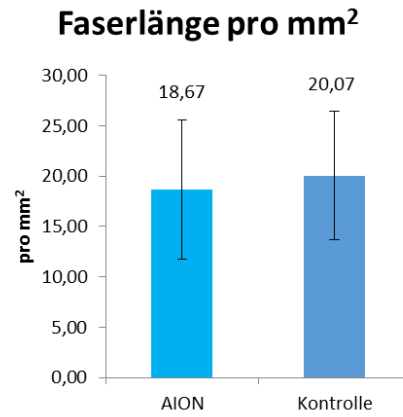
8.2.1. Morphologie des SNP

Es konnten keine signifikante Unterschiede in den folgenden Parametern zwischen AION und Kontroll-Patienten dokumentiert werden. Siehe Grafik 20.-30.



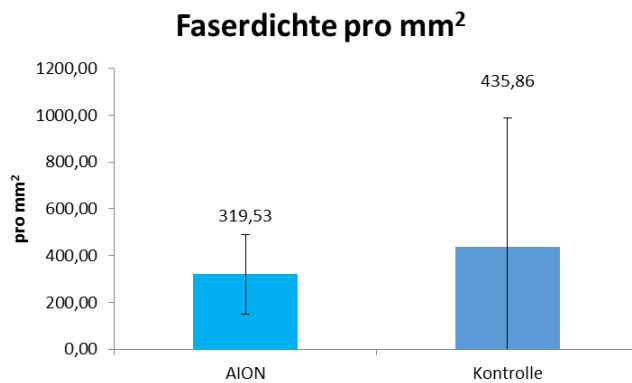
20. Grafik. Faserlänge in μm bei AION- und Kontrollpatienten.

Faserlänge in μm , $p = 0.658$ nach Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung.



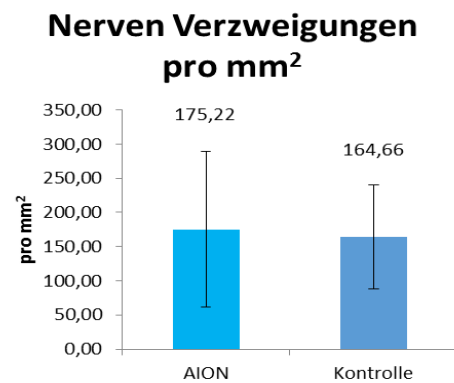
21. Grafik. Faserlänge pro mm^2 bei AION- und Kontrollpatienten.

Faserlänge pro mm^2 , $p = 0.562$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung.



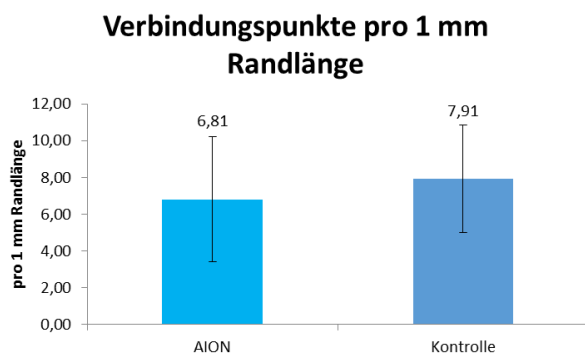
22. Grafik. Faserdichte pro mm^2 bei AION- und Kontrollpatienten.

Faserdichte pro mm^2 , $p = 0.685$ nach Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung.

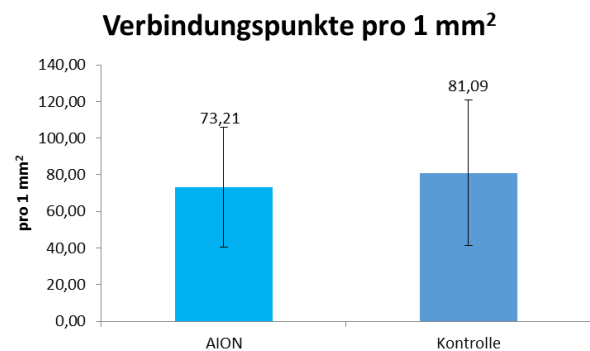


23. Grafik. Nerven Verzweigungen pro mm^2 bei AION- und Kontrollpatienten.

Nerven Verzweigungen pro mm^2 , $p = 0.772$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung.



24. Grafik. Nerven Verbindungspunkte



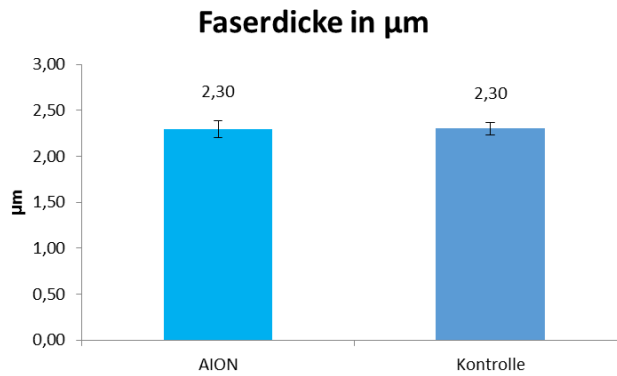
25. Grafik. Nerven Verbindungspunkte pro

pro 1 mm Randlänge bei AION- und Kontrollpatienten.

Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge, $p = 0.346$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung.

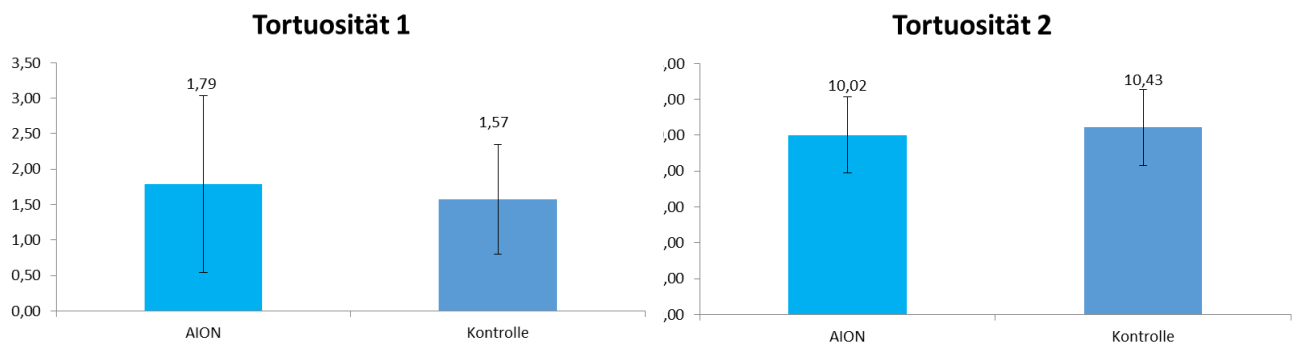
1 mm² bei AION- und Kontrollpatienten.

Verbindungspunkte pro 1 mm², $p = 0.539$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung.



26. Grafik. Nerven Faserdicke in μm bei AION- und Kontrollpatienten.

Faserdicke in μm , $p = 0.91$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung.

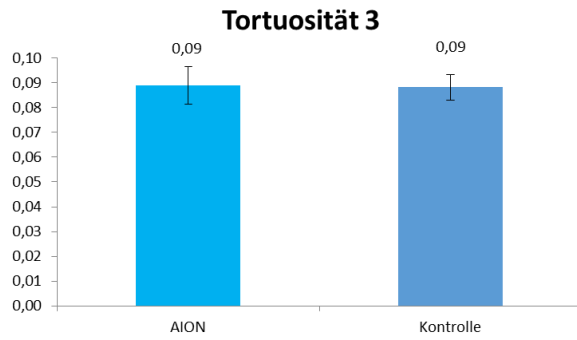


27. Grafik. Tortuosität 1 bei AION- und Kontrollpatienten.

Tortuosität 1, $p = 0.941$ nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung.

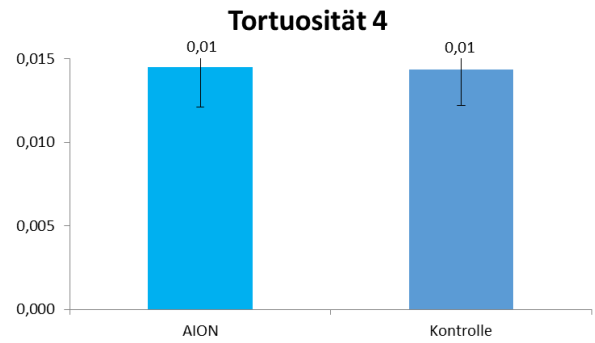
28. Grafik. Tortuosität 2 bei AION- und Kontrollpatienten.

Tortuosität 2, $p = 0.592$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung.



29. Grafik. Tortuosität 3 bei AION- und Kontrollpatienten.

Tortuosität 3, $p = 0.794$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung.



30. Grafik. Tortuosität 4 bei AION- und Kontrollpatienten.

Tortuosität 4, $p = 0.884$ nach T-Test bei unabhängigen Stichproben bei normaler Verteilung.

8.2. Korrelationen

In den Tabellen 5 und 6 sind die größten Korrelationen verschiedener Parametern dargestellt. Diese Korrelationen wurden separat in jeder Gruppe (Dialyse-, AION- und Kontrollgruppe) bestimmt.

Tab. 6. Parametrische Korrelationen

Parameter 1	Parameter 2	Pearsons Korrelations-Koeffizient
GFR	NSS	-0.606
Creatinin	GFR	-0.856
Harnstoff	GFR	-0.783
Harnstoff	Creatinin	0.870
Faserlänge pro mm ²	Verzweigungen pro mm ²	0.879
Faserlänge pro mm ²	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge	0.891
Faserlänge pro mm ²	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm ²	0.769
Nerven Verzweigungen pro mm ²	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge	0.719
Tortuosität 2	Nerven Verzweigungen pro mm ²	-0.742
Tortuosität 4	Tortuosität 2	-0.681

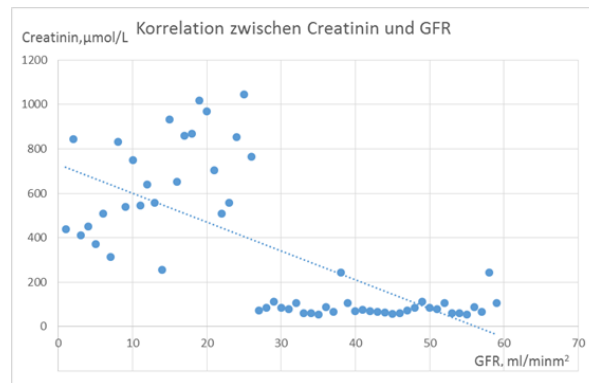
Tab. 7. Nicht parametrische Korrelationen

Parameter 1	Parameter 2	Spearman's Korrelations-Koeffizient
GFR	NSS	-0.638
Creatinin	GFR	-0.951
Harnstoff	GFR	-0.771
Creatinin	Harnstoff	0.849
Faserlänge in µm	Faserlänge pro mm ²	0.683

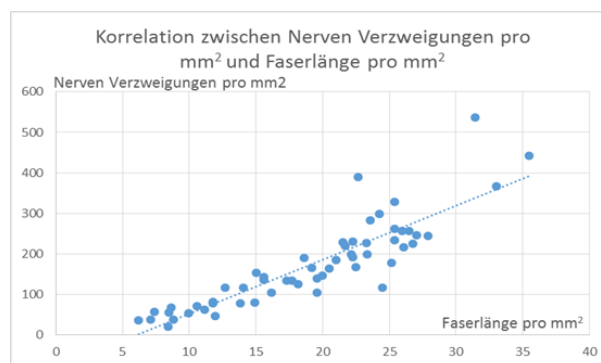
Faserdichte pro mm ²	Faserlänge pro mm ²	0.870
Faserdichte pro mm ²	Faserlänge in µm	0.710
Faserlänge in µm	Nerven Verzweigungen pro mm ²	0.675
Faserlänge pro mm ²	Nerven Verzweigungen pro mm ²	0.916
Faserdichte pro mm ²	Nerven Verzweigungen pro mm ²	0.927
Faserlänge in µm	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge	0.623
Faserlänge pro mm ²	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge	0.892
Faserlänge pro mm ²	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm ²	0.761
Faserdichte pro mm ²	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge	0.775
Faserdichte pro mm ²	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm ²	0.665
Faserdichte pro mm ²	Tortuosität 2	-0.643
Nerven Verzweigungen pro mm ²	Tortuosität 2	-0.733
Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge	Nerven Verzweigungen pro mm ²	0.774
Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm ²	Nerven Verzweigungen pro mm ²	0.680
Nerven Verzweigungen pro mm ²	Tortuosität 4	0.661
Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge	Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm ²	0.832
Tortuosität 2	Tortuosität 4	-0.729

Es konnten keine weitere Korrelationen zwischen anderen Parametern wie Hornhautsensibilität, Creatinin, GFR, NSS, NDS und den Parametern des SNP dargestellt werden.

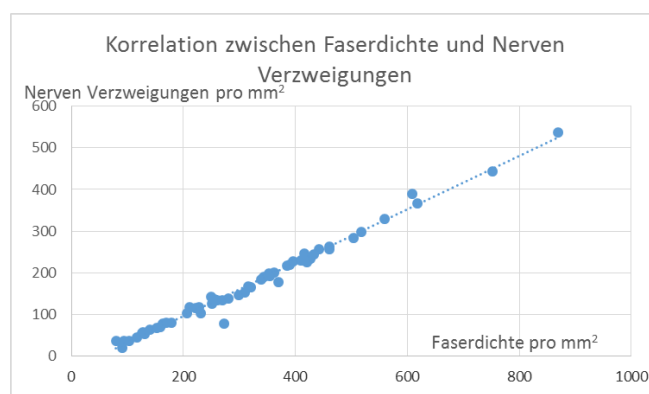
Hier sind die größten Korrelationen grafisch dargestellt (siehe Grafik 31. – 33.):



31. Grafik. Negative Korrelation zwischen Creatinin und GFR (Pearsons Korrelations-Koeffizient -0.856, Spearmans Korrelations-Koeffizient -0.951)



32. Grafik. Positive Korrelation zwischen Nerven Verzweigungen und Faserlänge pro mm² (Pearsons Korrelations-Koeffizient 0.879, Spearmans Korrelations-Koeffizient 0.916)



33. Grafik. Positive Korrelation zwischen Faserdichte und nerven Verzweigungen (Spearmans Korrelations-Koeffizient 0,927)

9. Diskussion

9.1. Dialysepflichtige Gruppe

Hornhautsensibilität und Neuropathie-Scores

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Dialyse-Gruppe und der Kontrollgruppe in folgenden Parametern ($p < 0,01$): NSS, NDS – die NSS und NDS Scores waren signifikant reduziert bei den Dialyse Patienten. (Nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung). In der Dialyse Gruppe lagen schwere neuropathische Symptom (NSS ≥ 7) und leichte neuropathische Defizite vor (NDS 3-5). In der Kontrollgruppe keine.

Bei der Dialyse mit Diabetes Subgruppe waren deutlich erhöhte Werte des NSS vs. Kontrollgruppe ($p = 0,007$) vorhanden. In den Dialyse – Subgruppen (mit / ohne D.m.) konnte folgende Tendenz dargestellt werden: die angegebenen subjektiven Beschwerden (NSS Score) der Dialyse-Patienten ohne Diabetes waren stärker ausgeprägt als bei den dialysepflichtigen Diabetikern (schwere neuropathische Symptom (≥ 7) bei der Dialyse ohne Diabetes Patientengruppe und mäßige bis schwere (6 - 7) bei der Dialyse mit Diabetes Gruppe) obwohl die objektiv gemessenen neurologischen Defizite (NDS Score) deutlicher in der Subgruppe mit Diabetes vorhanden waren. Signifikante Unterschiede der NSS-Scores lagen jedoch nur in der Dialyse mit Diabetes Subgruppe im Vergleich zu Normalprobanden vor. ($p_{\text{NSS Dialyse mit Diabetes}} = 0.008$, $p_{\text{NSS Dialyse ohne Diabetes}} = 3.42$, $p_{\text{NDS Dialyse mit Diabetes}} = 4.58$, $p_{\text{NDS Dialyse ohne Diabetes}} = 0.21$)

Interessanterweise lagen in Einzelfällen bei den dialysepflichtigen Patienten ohne Diabetes stark reduzierte NSS und NDS Scores (schwere neuropathische Symptom und mäßige bis schwere neuropathische Defizite) bei voller Hornhautsensibilität und konfokalmikroskopisch intakt dargestellten Hornhautnerven vor. Die Dialysedauer bei diesen zwei Patienten betrug 10 Jahre (Mittelwert der Dialysedauer bei der gesamten Dialyse Gruppe in dieser Studie betrug 6.77 Jahre) – dies führt zu folgenden Hypothesen / Fragestellungen:

1. Je länger die Dauer der Dialyse, desto weniger scheint der SNP geschädigt zu sein.
2. Erholen sich die Hornhautnerven nach Dialysebeginn schneller als die peripheren Nerven in den Extremitäten?

In unserer Studie konnte nur eine sehr geringe bis gering negative Korrelation zwischen der Dialysedauer in Jahren und der Hornhautsensibilität und den NSS und NDS Scores gezeigt werden

– überwiegend bei den NDS Scores (Korrelationskoeffizient nach Pearson = -0.2). Um diese Hypothesen weiter zu untersuchen ist eine größere Patienten-Studie empfehlenswert.

Die Hornhautsensibilität zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den dialysepflichtigen Patienten mit oder ohne D.m. und den gesunden Probanden ($p = 0,672 \geq 0,05$).

Der MNSI (Michigan-Neuropathy-Screening-Instrument) [123] wurde zur Evaluierung der peripheren Neuropathie nicht weiter verwendet, da es sich nur um ein Screening-Instrument zur Diagnostik einer Neuropathie handelt, aber eine Einteilung des Schweregrades der peripheren Neuropathie (wie bei den NSS und NDS Scores) nicht ermöglicht.

Morphologie des SNP

Eine Tendenz zum Unterschied zwischen der Dialyse- und Kontroll - Gruppe konnte nur bei der Faserdicke der Nerven dargestellt werden. Wir sahen eine signifikante Reduktion der Nervenfaserdicke bei den Dialyse-Patienten. (Dialyse-Gruppe 2,27 vs. Kontrollgruppe 2.30 μm). Bei weiterer Analyse der Subgruppen, stellte sich heraus, dass nur bei den Dialyse Patienten mit Diabetes eine deutliche signifikante Minderung der Faserdicke vorhanden war (p Dialyse ohne Diabetes = 0.049, p Dialyse mit Diabetes = 0.007).

Die Nervenfaserlänge in μm (Dialyse-Gruppe 3657.93 vs. Kontrollgruppe 5736.39 μm) ($p = 0.057$) und pro mm^2 (Dialyse-Gruppe 18.37 vs. Kontrollgruppe 19.52 pro mm^2) ($p = 0,567$) zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Kein signifikanter Unterschied der Nervenfaserdichte (Dialyse-Gruppe 327.05 vs. Kontrollgruppe 390.04 pro mm^2) ($p = 0.647$).

Kein signifikanter Unterschied der Nerven Verzweigungen (Dialyse-Gruppe 177.83 vs. Kontrollgruppe 168.82 pro mm^2) ($p = 0.774$).

Kein signifikanter Unterschied der Nerven Verbindungspunkte pro 1 mm Randlänge (Dialyse-Gruppe 7.09 vs. Kontrollgruppe 7.47 pro 1 mm Randlänge) ($p = 0.69$) und 1 mm^2 (Dialyse-Gruppe 89.08 vs. Kontrollgruppe 77.99 pro 1 mm^2) ($p = 0.39$).

Kein signifikanter Unterschied der Nerven-Tortuosität 1 (Dialyse-Gruppe 1.47 vs. Kontrollgruppe 1.66) ($p_1 = 0.98$) und 2 bis 4 (Dialyse-Gruppe 9.71₂ vs. Kontrollgruppe 10.27₂, 0.09₃ vs. 0.09₃, 0.01₄ vs. 0.01₄) ($p_2 = 0.34$, $p_3 = 0.865$, $p_4 = 0.897$).

Bis auf die Nervenfaserdicke mit einer Tendenz zur Reduktion in der Dialyse-Gruppe konnten sonst keine weiteren signifikanten Unterschiede des subbasalen Nervenplexus bei den Dialysepatienten konfokalmikroskopisch dargestellt werden. Es konnten auch keine signifikanten Unterschiede der Hornhautnervenmorphologie der dialysepflichtigen Diabetiker mit einer diabetischen Retinopathie im Vergleich zu der Subgruppe ohne einer Retinopathie dargestellt werden ($p > 0,05$ bei allen Parametern des SNP).

Insgesamt sahen wir eine geringe Reduktion der Nervenfasern und schwere neuropatische Symptome sowie mäßige bis schwere neuropatische Defizite in der Dialyse-Gruppe überwiegend bei der Diabetes-Subgruppe. Es ist aber unklar, inwiefern diese Reduktion aufgrund von Nierenfiltrationsstörungen (z.B. Urämie) oder Diabetes entstanden ist. Es sind schon viele Arbeiten vorhanden, in denen eine signifikante Hornhautnerven-Reduktion bei Patienten mit Diabetes beschrieben worden ist. Zhivov und seine Arbeitsgruppe [7] konnten eine signifikante Reduktion der Nervenfaserdichte, Faserlänge, Nervenverzweigungen und Hornhautsensibilität bei Diabetes-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden dokumentieren. Sie konnten aber keine signifikanten Unterschiede der Morphologie des SNP zwischen den Diabetes-Patienten mit oder ohne diabetische Retinopathie feststellen. Es konnte auch in weiteren Arbeitsgruppen eine signifikante Reduktion der Nervenfaserdichte, der Nervenverzweigungen und Länge mittels der CLSM bei den Diabetes-Patienten gezeigt werden [92 - 94]. In der Arbeitsgruppe von Ziegler wurde eine signifikante Reduktion des SNP – insbesondere der Nervenfaserdichte - bei neu diagnostizierten Patienten mit Diabetes beschrieben. Die Autoren haben eine ``lückenhafte`` Nervendegeneration festgestellt – bei manchen Patienten konnten nur in der CLSM beginnende Änderungen des SNP beobachtet werden, wobei bei anderen jedoch nur in den Hautbiopsien von Extremitäten beginnende Nervenfaserschädigungen vorhanden waren [95].

Auch bei anderen systemischen Erkrankungen, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis, konnten neben einer vermehrten Anzahl von aktivierten Keratozyten und der Ausdünnung des vorderen Stromas im Rahmen der Sicca-Problematik bei Sjögren's Syndrom auch eine signifikante Reduktion der Nervenfasernzahl bei einer vermehrten Tortuosität und perlenartigen Formationen der Fasern in der Hornhaut nachgewiesen werden [96].

Im Rahmen der familiären Amyloidose (Meretoja Syndrom) wurde durch die Amyloid-Ablagerungen in der Hornhaut auch eine Nervenfasern-Schädigung mit nachfolgender Nervenfaserreduktion nachgewiesen [97].

Bei Patienten mit chronischer Migräne konnte eine signifikante Reduktion der Nervenfaserdichte nachgewiesen werden (bei der Faserlänge und Nervenbündeldichte lagen keine

signifikanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden Probanden vor). Diese Patienten litten auch unter einer Sicca-Problematik [96].

Bei Patienten mit frisch entdecktem hyperthyreothischen Morbus Basedow wurde eine geringere Epithelzellzahl, Dichte der Nerven und eine verstärkte Tortuosität der Nervenfasern der Hornhaut dargestellt – noch bevor sich eine endokrine Orbitopathie entwickeln konnte [97].

Es wurden derzeit noch keine weiteren Arbeiten über die konfokale Morphologie des SNP bei Patienten mit einer chronischen terminalen Niereninsuffizienz publiziert.

Nach der Entwicklung von Hämodialyse, Peritonealdialyse und Nierentransplantation ist die Urämie als eine der Hauptursachen für Polyneuropathie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz deutlich gesunken [98]. Die Hämo- oder Peritoneal-Dialyse kann die Polyneuropathie nicht beheben aber behilflich sein, die Progression zu verhindern. Eine deutliche Besserung der Neuropathie ist nur nach einer erfolgreichen Nierentransplantation zu erwarten [99]. Laut Beckmann kann die Dialyse die Symptome der peripheren Neuropathie leicht verbessern [100] – zum Beispiel hat sich das Vibrationsempfinden nach Hämodialyse im Vergleich zum Vorbefund bei drei untersuchten Patienten gesteigert.

Laborparameter

Wie erwartet, lag ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0.01$ nach Mann–Whitney–U–Test und Wilcoxon-Test bei nicht normaler Verteilung) bei folgenden Laborparametern: GFR (ml/min), Creatinin ($\mu\text{mol/l}$), Harnstoff (mmol/l) und HbA1c (%) zwischen den dialysepflichtigen Patienten und der Kontrollgruppe, da diese Parameter bei Patienten mit einer terminaler Niereninsuffizienz und Diabetes deutlich außerhalb der Normwerte waren.

9.2. AION Gruppe

Es lagen keine signifikanten Unterschiede aller Parametern (Hornhautsensibilität, NSS und NDS Scores, konfokalmikroskopisch gemessene Daten des SNP, Laborparameter) zwischen den AION und Kontroll-Patienten vor, da es sich bei der AION um eine Erkrankung der kleinen Gefäße und nicht der kleinen Nervenfasern handelt. Es ist zu überlegen, ob im Verlauf nach der akuten Durchblutungsstörung später eine Reduktion der kleinen Nervenfasern (und somit auch des SNP) eintreten kann. Dafür sind weitere Studien mit Vergleich zum Ausgangsbefund und der Alterationen nach einem bestimmten Zeitraum empfehlenswert.

Korrelationen

Wir konnten eine mittlere negative Korrelation zwischen NSS-Score und GFR beobachten (Spearman's Korrelations-Koeffizient -0.638) – je besser die Funktion der Nierenfiltration (GFR), umso geringer waren neuropatische Symptome ausgeprägt.

Die größten Korrelationen zeigten sich bei den Parametern des SNP - mit den höchsten Korrelationskoeffizienten zwischen Faserlänge pro mm² und Nerven Verzweigungen pro mm² (Spearman's Korrelations-Koeffizient 0.916), Faserdichte pro mm² und Nerven Verzweigungen pro mm² (Spearman's Korrelations-Koeffizient 0.927), Faserlänge pro mm² und Nerven Verbindungspunkten pro 1 mm Randlänge (Spearman's Korrelations-Koeffizient 0.892) – was logisch nachvollziehbar ist – je länger und dichter die Nervenfasern sind, umso mehr Verzweigungen und Verbindungspunkte der Fasern liegen vor.

Zwischen den Laborparametern konnten auch nachvollziehbare Korrelationen beobachtet werden: zwischen Creatinin und GFR (Spearman's Korrelations-Koeffizient -0.951), Harnstoff und GFR (Spearman's Korrelations-Koeffizient -0.771), Creatinin und Harnstoff (Spearman's Korrelations-Koeffizient 0.849) – je geringer die glomeruläre Filtration (GFR), umso mehr Retentions-Produkte akkumulieren im Körper (Creatinin, Harnstoff).

Zwischen Laborparametern (wie GFR, Harnstoff, Harnsäure, Creatinin, HbA1c) und den konfokalen Daten des SNP konnten keine Korrelationen dargestellt werden.

9.3. Einfluss anderer Erkrankungen auf das SNP

Die meisten unserer untersuchten Patienten leiden unter multiplen Erkrankungen, die das Nervensystem schädigen können. Hierbei ist es allerdings schwierig abzugrenzen, inwieweit der SNP spezifisch durch das terminale Nierenversagen, Ischämieproblematik (AION, Apoplex, usw.) oder andere Faktoren beeinflusst wird. Speziell dialysepflichtige, nicht an Diabetes mellitus erkrankte Patienten wurden näher beobachtet, um herauszufinden, ob es systemische Erkrankungen außer Diabetes mellitus oder andere Einflüsse gibt, welche die Degeneration des SNP zur Folge haben können.

In Abbildungen 7.-9. sind Fallbeispiele von 3 verschiedenen Patienten gezeigt mit den erhobenen Daten der Hornhautsensibilität, den NSS und NDS Scores, den Erkrankungen, dem Arm-Brachial-Index (ABI), dem Alter und dem SNP der Hornhaut.

Fallbeispiele von Patienten:

1. ♀

Hornhautsensibilität 6

NSS 9

NDS 8

Dialyse seit 10 Jahren – am ehesten durch Hypertonie bedingt

Kein Diabetes

Alter 73

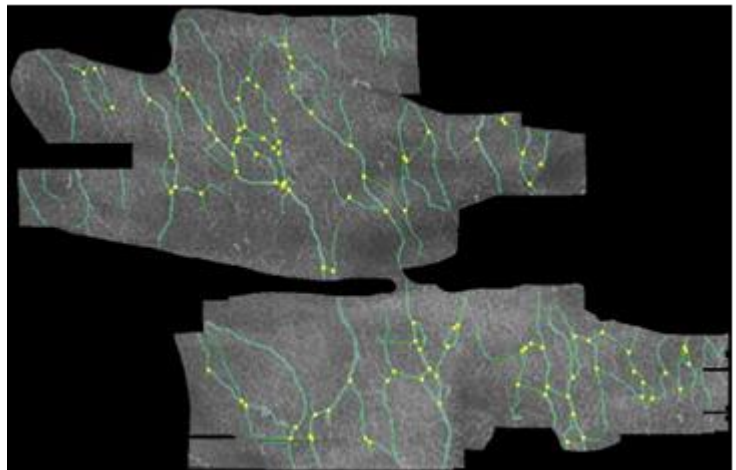


Abb. 7a. konfokalmikroskopische Darstellung des SNP des rechten Auges – SNP intakt.

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
Nierenarterienstenose bds.,
generalisierte Arteriosklerose - Angina
pectoris (KHK, Z.n. Stents) + Z.n.
Apoplex, pAVK, Epilepsie, HLP,
rezidiv Thrombosen – Z.n.
Lungenarterienembolie, kein
Nikotinabusus

ABI 1,30

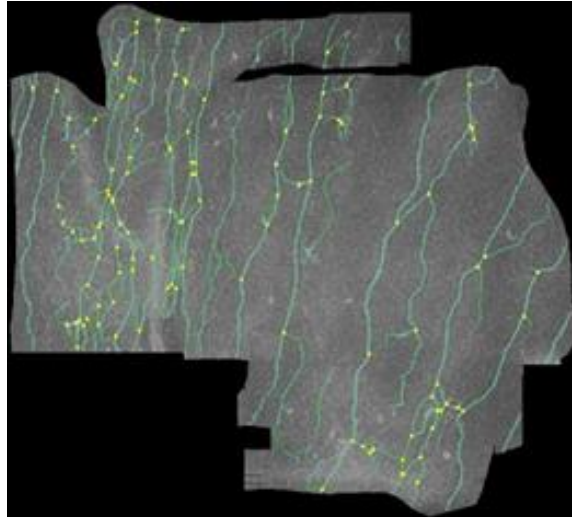


Abb. 7b. konfokalmikroskopische Darstellung des SNP
des linken Auges – SNP intakt.

2. ♂

Hornhautsensibilität 5

NSS 8

NDS 1

Dialyse seit 5 Jahren – am ehesten
durch Hypertonie bedingt.

Kein Diabetes

Alter 64

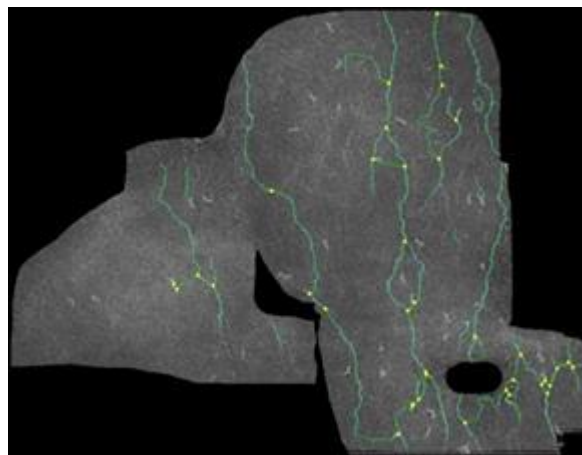
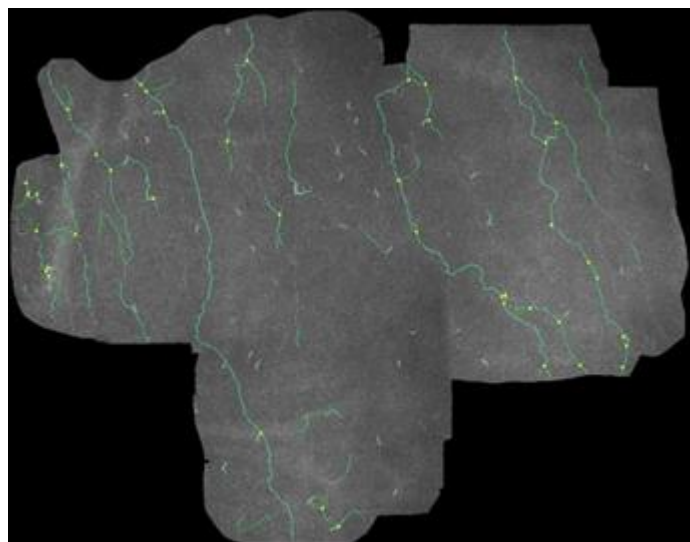


Abb. 8a. konfokalmikroskopische Darstellung des SNP
des rechten Auges – SNP deutlich rarifiziert.

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
generalisierte Arteriosklerose - Angina
pectoris (KHK) – noch keine
Stents/Bypässe, MI I-II°,
Aortensklerose, Duplex der
Hirnversorgenden Arterien – keine
relevante Stenosen oder rel. Plaques
bds., VH-Flimmern, chron.
Nikotinabusus (42 PY, 15 Zig./tgl.),
Z.n. Ulcus ad pylorum Forrest III, Z.n.
Helicobacter-pylori-Eradikation –
aktuell – o.B., Steatosis hepatis mit
geringer Hapatomegalie

ABI 1,07



3. Zum Vergleich ein gesunder Patient (♂) aus der Kontrollgruppe.

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

NDS 0

Kein Diabetes

Alter 51

Nebendiagnosen: keine

ABI 1,01

Abb.8b. konfokalmikroskopische Darstellung des SNP des rechten Auges – SNP deutlich rarifiziert.

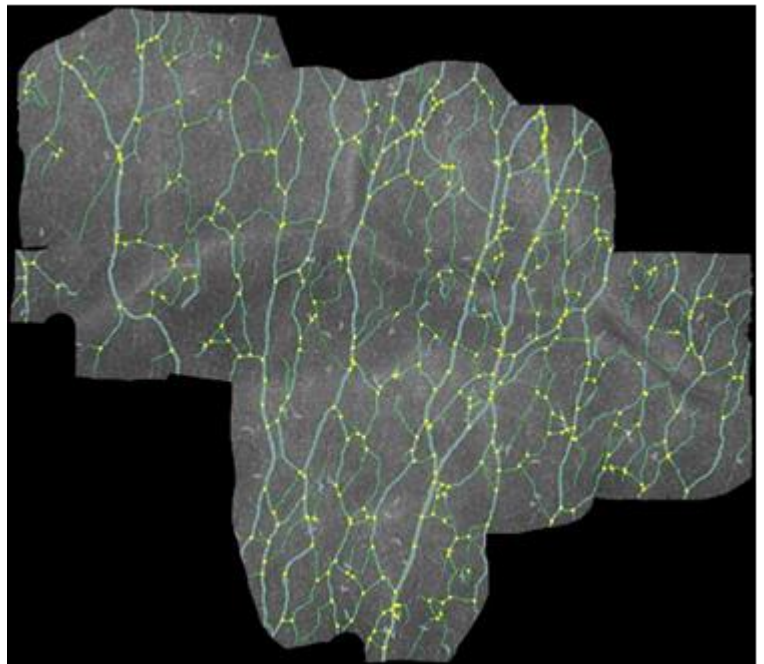


Abb. 9. konfokalmikroskopische Darstellung des SNP des linken Auges – SNP intakt.

Einfluss der aktuellen Nierenfiltration und Restausscheidung auf das SNP:

Es zeigte sich eine mittlere positive Korrelation zwischen der Harnstoffkinetik Kt/V (ml/min) und der Nervenfaserdichte des SNP (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,61), sowie zwischen Blutfluss (ml/min) und Nervenverzweigungen pro mm^2 (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,61). Des Weiteren zeigte sich bei den dialysepflichtigen nicht Diabetikern eine gering negative Korrelation zwischen der Nierenrestausscheidungsfunktion (GFR) und Nervenfaserdichte (-0,56), Nervenverzweigungen (-0,54) und Nervenfaserverbindungspunkte pro mm^2 (-0,54). Bei weiteren Dialyse-Parametern, wie Ultrafiltration pro Stunde und Dauer der Dialyse-Sitzung lagen keine Korrelationen vor und somit ist davon auszugehen, dass diese Parameter keinen Einfluss auf den SNP bei unseren Patienten hatten. Insgesamt sahen wir einen geringen Zusammenhang zwischen der Harnstoffkinetik, der Blutflussgeschwindigkeit und dem SNP – je besser die Harnstoffkinetik und je schneller der Blutfluss während der Dialyse waren, umso intakter zeigte sich der SNP. Und umgekehrt - bei einer geringeren Nierenrestausscheidungsfunktion war ein rarifizierterer SNP vorhanden. Bei einer höheren noch verbliebenen Restausscheidungsfunktion der Nieren sind auch gesündere Nervenfasern des SNP zu erwarten [101, 102].

Bei unseren Patienten betrug der mittlere Kt/V Wert 1,62 +/- 0,71 ml/min. Somit lag eine überwiegend ausreichende Harnstoffkinetik vor, und sie hatten mäßige bis schwere neuropathische Symptome sowie leichte bis mäßige neuropathische Defizite. Laaksonen beschrieb eine zunehmende Dysregulation des autonomen Nervensystems bei einem Kt/V unter 0,85 [103]. Eine gut erhaltene Nieren-Restfunktion durch ein rechtzeitig initiiertes und optimal dosiertes Dialyseverfahren kann die peripheren Nerven schonen und beugt der Entstehung einer Polyneuropathie vor [104]. Es zeigte sich bei unseren Patienten kein deutlicher Zusammenhang zwischen der Kt/V und den Neuropathie Scores.

Einfluss des Alters auf das SNP:

Wir konnten keine Korrelation zwischen dem Alter und den Veränderungen des SNP objektivieren – es scheint, dass im Alter keine starken Degenerationen des SNP zu erwarten sind. Obwohl Dehghani eine leichte, nicht signifikante Reduktion der Länge der kornealen Nerven in einer 3-jährlichen-Verlaufstudie beschrieben hat, kann in der derzeitigen Literatur noch keine signifikante Reduktion des SNP im zunehmendem Alter dargestellt werden [105, 106].

Einfluss anderer systemischen Erkrankungen auf das SNP:

Ein möglicher Entstehungsfaktor für eine Polyneuropathie und somit auch für die Reduktion des SNP könnte die Schwere der Hypercholosterinämie sein [107] - durch Lipidablagerungen im Gewebe. Bei 2 von 10 dialysepflichtigen Patienten ohne Diabetes mellitus lag eine Hypercholosterinämie vor, allerdings konnte keine eindeutige Tendenz zur Reduktion der Nervenfasern der Hornhaut bei diesen Patienten dargestellt werden.

Eventuell könnte die Arteriosklerose als ein weiterer Risikofaktor zur Entstehung der Neuropathie angesehen werden. Bei der Hälfte der dialysepflichtigen Nicht-Diabetiker in dieser Studie lag eine generalisierte Arteriosklerose vor. Wir haben allerdings keine Reduktion des SNP dadurch feststellen können.

Wir haben den ABI erhoben, um zu sehen, ob eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) eine eventuelle Rolle in der Entstehung der peripheren Neuropathie haben könnte, und ob ein Zusammenhang zwischen dem ABI und Änderungen des SNP bei dialysepflichtigen Patienten besteht. Die Ermittlung des Knöchel-Arm-Indexes (eng. Arm-Brachial-Index) erfolgt zur Abschätzung des gesamten kardiovaskulären Risikos und bei pAVK zur Diagnose und Beurteilung der hämodynamischen Kompensation zur Verlaufsbeurteilung. Der normale Wert des ABI liegt zwischen 0,9 – 1,3. Bei Werten unter 0,9 besteht ein Hinweis auf eine leichte pAVK; unter 0,7 –

besteht eine hochgradige Gefäßveränderung, mittelschwere pAVK; unter 0,5 – besteht ein klinischer Ischämienachweis mit hoher Ulkus- und Nekrosegefahr, schwere pAVK. Bei höheren Werten von über 1,3 handelt es sich um eine Gefäßwandveränderung (Mediasklerose) und dadurch teilweise falsch zu hoch gemessenen Werten [108]. Der ABI wird oft bei Diabetes-Patienten benutzt, um das kardiovaskuläre Risiko im Rahmen der pAVK durch eine Mikroangiopathie einzuschätzen. Insbesondere bei diesen Patienten mit ausgeprägter Gefäßwandsklerose hat man oft falsch hohe Werte ($> 1,3$) [109, 110]. Weber konnte nachweisen, dass eine chronische pAVK eine axonale Degeneration verursachen kann, welche sich als eine axonale Polyneuropathie manifestieren kann [111]. Uns hat insbesondere die dialysepflichtige Gruppe ohne Diabetes interessiert. Hierbei konnte bei keinem dieser Patienten eine pAVK diagnostiziert werden. Obwohl wir bei einzelnen Patienten eine Rarifizierung des SNP, schwere neuropathische Symptome und leichte bis mäßige neuropathische Defizite sahen, lag der ABI bei allen im Normbereich. Somit zeigte der ABI keine Korrelation mit der Minderung des SNP der Hornhaut oder mit der peripheren Neuropathie. Auch in der Dialyse mit Diabetes Subgruppe konnten wir überwiegend im Normbereich liegende ABI-Werte feststellen. Obwohl bei 6 Patienten der ABI über 1,30 war, welches sich daher eher durch die Mediasklerose erklären lässt als durch eine Durchblutungsstörung.

Bei einem Patienten, bei dem wir konfokalmikroskopisch einen stark reduzierten SNP (allerdings nicht signifikant, $p > 0,05$ in allen Parametern des SNP im Vergleich zu Normalprobanden) darstellen konnten, ist eine Struma nodosa bekannt, die derzeit in euthyreoter Lage und ohne Zeichen einer aktiven endokrinen Orbitopathie ist. Villani beschrieb eine konfokalmikroskopisch gemessene vermehrte Keratozytenanzahl in der Hornhaut, die mit einer Sicca-Problematik bei Patienten mit endokriner Orbitopathie verbunden ist [112]. Bis jetzt wurde aber keine eindeutige Reduktion des SNP bei diesen Patienten festgestellt.

Einfluss des Rauchens auf das SNP:

In der Literatur sind viele schädliche Nebenwirkungen des Nikotins auf das Nervensystem beschrieben. In einem Tiermodell konnte eine Entwicklungsverzögerung des neuronalen Gewebes (Wachstum, Differentiation, Synapsengenes) durch intrauterine Nikotinexposition demonstriert werden [113]. Nikotin bindet an die Nikotin-Rezeptoren der Synapsen (z.B. der Atemwege) und auch an die peripheren arteriellen Chemorezeptoren der Karotiden und Aorta. Nikotin reizt die Synapsen und aktiviert das sympathische System (mit erhöhter kardialer Aktivität, Blutdruckraten und resultierendem kardialen oxidativen Stress, mit erhöhtem Risiko eines Myokardinfarktes) und

intensiviert das Atemvolumen [114-119]. Außerdem inhibiert Nikotin die Produktion von NO (Stickstoffmonoxid), einem Neurotransmitter, der das sympathische Nervensystem inaktiviert. Nikotin reduziert die Sensitivität des Baroreflexes (und der Barorezeptoren), welches das sympathische Nervensystem (SNS) inhibiert und somit in einer chronischen Aktivierung des SNS resultiert [120]. Dalgic beschrieb eine limitierende Wirkung von Kotinin (ein Nikotin Metabolit) auf die Regeneration von geschädigtem Nervengewebe und bestätigte die Hypothese, dass Kotinin eine Degeneration des Nervengewebes verursachen kann [121]. Von unseren 11 dialysepflichtigen Patienten (ohne Diabetes) sind 6 regelmäßige Raucher, wobei die mittlere Dauer des Nikotinabusus 39 PY beträgt. Wir konnten allerdings keine Korrelationen zwischen der Dauer des Nikotinabusus und den Änderungen des SNP feststellen (Korrelationskoeffizient nach Pearson bei allen Parametern des SNP und zwischen PY < 0,3). Der SNP bei diesen Patienten zeigte auch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Normalprobanden.

Auch bei unseren AION-Patienten konnte keine Korrelation zwischen Nebendiagnosen, Geschlecht, Alter, Nikotinabusus und Änderungen des SNP dargestellt werden. Eine mögliche Korrelation zwischen AION und einer peripheren Neuropathie wurde noch nicht beschrieben und konnte auch in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Eine größere Patientenzahl ist jedoch notwendig, um den Einfluss aller oben genannten Faktoren auf die Veränderungen des peripheren Nervensystems und hiermit auch auf das SNP besser einschätzen zu können.

10. Schlussfolgerungen

Der subbasale Nervenplexus (SNP) der Hornhaut ist mittels der konfokaler Laserscanning Mikroskopie (CLSM) hochauflösend und in vivo darstellbar. Im Rahmen von Studien zur diabetischen Polyneuropathie wurden Parameter zur Beschreibung der Morphologie des SNP entwickelt [92-95], welche als diagnostisches Kriterium für die Beurteilung einer peripheren Neuropathie oder deren Früherkennung verwendet werden können. Damit ist eine quantitative Beschreibung des SNP und seiner Veränderungen möglich. Ziel dieser Arbeit war es, diese beschriebene Methodik auf Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und anteriorer ischämischen Optikusneuropathie (AION) anzuwenden und ggf. mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen. Die Fragestellung umfasste zum einen Unterschiede in der Morphologie des SNP, zum anderen Korrelationen zwischen dem Stadium der peripheren Neuropathie, den Laborparametern und dem Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie. Darüber hinaus erfolgten Untersuchungen zu weiteren Erkrankungen oder Einflußfaktoren, die SNP-Änderungen hervorrufen können.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- 1) Es bestehen Unterschiede in der SNP Morphologie zwischen Dialyse- bzw. AION-Patienten und den gesunden Probanden.
- 2) Es bestehen Korrelationen zwischen dem Stadium der peripheren Neuropathie und den SNP Veränderungen bei den untersuchten Patienten.
- 3) Es bestehen Korrelationen zwischen den Laborparametern, dem Stadium der peripheren Neuropathie und den konfokalmikroskopisch gemessenen Nervendaten.

Es wurden folgende Gruppen untersucht:

26 dialysepflichtige Patienten		13 AION Patienten	20 Kontrollpatienten
15 mit Diabetes	11 ohne Diabetes	alle ohne Diabetes	alle ohne Diabetes

Insgesamt wurden 26 dialysepflichtige-Patienten (15 mit und 11 ohne Diabetes), 13 AION-Patienten und 20 altersangepaßte Kontroll-Patienten untersucht. Bei jedem Patienten wurde ein ophthalmologischer Status (Visus, vorderer und hinterer Augenabschnitt, intraokularer Druck), die Hornhautsensibilität, der Arm-Brachial-Index (ABI) und die NSS (Neuropathie Symptom Score)-

bzw. Neuropathie Defizit Score (NDS) erhoben. Es erfolgte eine CLSM der Hornhaut zur Darstellung des SNP. Aus diesen Untersuchungen wurden folgende quantitative SNP-Parameter bekannt: Faserlänge in μm , Faserlänge pro mm^2 , Faserdichte pro mm^2 , Nervenverzweigungen pro mm^2 , Verbindungspunkte der Nervenfasern pro mm Randlänge, Verbindungspunkte der Nervenfasern pro 1 mm^2 , Faserdicke in μm , Tortuosität der Nervenfasern.

Darüberhinaus wurden die Parameter (Dialysebeginn, -art, -frequenz -und dauer, aktuelle Nierenfunktion, andere Nebenerkrankungen und Laborwerte – glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Creatinin, Harnstoff, HbA1c) in die Auswertung einbezogen.

Die Auswertung der erhobenen Daten ergab folgende Schlussfolgerungen:

Zur Arbeitshypothese 1. Es bestehen Unterschiede in der SNP Morphologie zwischen Dialyse- bzw. AION-Patienten und den gesunden Probanden:

1.1. Obwohl bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz überwiegend schwere neuropathische Symptome ($\text{NSS} \geq 7$) mit leichten neuropathischen Defiziten (NDS 3-5) vorlagen und somit eine periphere Neuropathie vorhanden war, konnte weder eine herabgesetzte Hornhautsensibilität bestimmt noch eine Reduktion des SNP nachgewiesen werden.

Bei den AION-Patienten lag keine signifikante Neuropathie vor, die Hornhautsensibilität war intakt.

1.2. In beiden Gruppen (Dialyse und AION) konnten im Vergleich zu Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in der Morphologie des subbasalen Nervenplexus dargestellt werden. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz zur Abnahme der Nervenfaserdicke bei den Dialyse-Patienten. Eine signifikante Reduktion der Nervenfaserdicke wurde erst in der Subgruppenanalyse der dialysepflichtigen Diabetiker dokumentiert ($p_{\text{Dialyse ohne Diabetes}} = 0,049$ und $p_{\text{Dialyse mit Diabetes}} = 0,007$). Bei den dialysepflichtigen-Patienten ohne Diabetes wurden keine signifikanten Unterschiede zur normalen Population nachgewiesen. Es kann daher geschlußfolgert werden, dass die beschriebenen Nervenfaserveränderungen diabetogen bedingt sind und nicht durch eine terminale Niereninsuffizienz hervorgerufen werden. Um diesen Befund abzusichern sollten größere Patientenkollektive untersucht werden.

In der Literatur sind Änderungen des SNP bei Patienten mit Diabetes mellitus beschrieben – wie Reduktion der Nervenfaserdichte, Faserlänge, und Nervenverzweigungen [7, 92-94]. In einer größeren Studie der Arbeitsgruppe von Ziegler (2014) wurde insbesondere die Reduktion der Nervenfaserdichte als erste Zeichen einer Minderung des SNP bei neu diagnostizierten Patienten

mit Diabetes mellitus hervorgehoben [95]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die gleichen SNP-Parameter verwendet, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dialysepflichtigen-Patienten, mit oder ohne Diabetes, und AION-Patienten im Vergleich zu Normalprobanden festgestellt werden konnten. Die Nervenfaserdichte war nicht reduziert ($p_{\text{Dialyse}} = 0.647$; $p_{\text{Dialyse ohne Diabetes}} = 0.697$; $p_{\text{Dialyse mit Diabetes}} = 0.224$; $p_{\text{AION}} = 0.685$).

Die Ergebnisse legen nahe, dass die periphere Neuropathie (inklusive Änderungen des SNP) in der Gruppe von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vorrangig durch die neurodegenerativen Eigenschaften des Diabetes und nicht durch die Niereninsuffizienz bedingt ist.

1.3. Obwohl es in der Literatur Änderungen des SNP bei Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie beschrieben worden sind [127-130], konnten bei unseren dialysepflichtigen Patienten mit einer diabetischen Retinopathie keine signifikante Reduktion des SNP im Vergleich zu dialysepflichtigen Diabetikern ohne Retinopathie dargestellt werden.

Die erste Arbeitshypothese wurde somit nicht bestätigt.

Zur Arbeitshypothese 2. Es bestehen Korrelationen zwischen dem Stadium der peripheren Neuropathie und den SNP Veränderungen bei den untersuchten Patienten:

2. Es bestanden keine Korrelationen zwischen den SNP-Änderungen und dem Stadium der peripheren Neuropathie oder den Laborparametern. Es zeigte sich eine tendenziell negative Korrelation zwischen der Nierenrestausscheidungsfunktion (GFR) und einzelnen SNP-Parameter wie Nervenfaserdichte (Korrelations-koeffizient = - 0.56), Nervenverzweigungen (Korrelations-koeffizient = - 0.54) und Nervenverbindungspunkte pro mm^2 (Korrelations-koeffizient = - 0.54).

Die zweite Arbeitshypothese konnte nicht bestätigt werden.

Zur Arbeitshypothese 3. Es bestehen Korrelationen zwischen den Laborparametern, dem Stadium der peripheren Neuropathie und den konfokalmikroskopisch gemessenen Nervendaten:

3.1. Hinsichtlich der Laborparameter und dem Stadium der peripheren Neuropathie wurden Zusammenhänge gefunden (GFR und NSS, Korrelations-Koeffizient = - 0.638) – je besser die Nierenfiltrationsfunktion, umso geringere neuropatische Symptome waren vorhanden. Daraus lässt sich folgern, dass ein optimiertes Dialyseverfahren bei einer terminalen Niereninsuffizienz zu einer Reduktion der peripheren Neuropathie führen kann.

3.2. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Vorhandensein einer besseren Harnstoffkinetik (Korrelationskoeffizient zw. Harnstoffkinetik und Nervenfaserdichte = 0.61) und eines schnelleren

Blutflusses im Körper während der Dialyse (Korrelationskoeffizient zw. Blutfluss und Nervenverzweigungen = 0.61) ein geringerer SNP Schaden entsteht. Umgekehrt bedeutet dies, dass bei einer geringeren Nierenrestausscheidungsfunktion eine Reduktion des SNP zu erwarten wäre.

Dadurch kann die Arbeitshypothese drei bezüglich der Laborparameter und dem Stadium der peripheren Polyneuropathie bei dialysepflichtigen Patienten bestätigt werden. Es bestehen jedoch keine Zusammenhänge zur Morphologie des SNP.

Darüberhinaus konnten wir folgende Aussagen treffen:

Es ist nicht ausgeschlossen, dass bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Reduktion des SNP der Hornhaut und deren Sensibilität erst deutlich später eintritt, als die periphere Neuropathie an den Extremitäten.

Zwischen Patienten mit AION und den Kontroll-Patienten bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der erhobenen Parameter (Hornhautsensibilität, NSS und NDS Scores, konfokalmikroskopisch gemessene Daten des SNP, Laborparameter).

Mit zunehmendem Alter ist keine signifikant zunehmende Rarifizierung des SNP zu beobachten.

Zusammenfassend zeigten sich in dieser Arbeit keine signifikanten Änderungen der Morphologie der kornealen Nerven bei den Dialysepflichtigen- und AION-Patienten, es bestehen aber Hinweise auf Korrelationen zwischen den Laborparametern und der peripheren Neuropathie sowie der Harnstoffkinetik und der SNP-Morphologie. Die CLSM sehen wir weiterhin als ein aussagekräftiges Verfahren um frühe Veränderungen der feinen Nervenfasern der Hornhaut darzustellen. Mittels der CLSM konnten quantifizierbare und zuverlässige Ergebnisse hinsichtlich festgelegter SNP-Parameter gewonnen werden. Die CLSM findet im Rahmen der Früherkennung der diabetischen Polyneuropathie Anwendung.

Bei den meisten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz lag eine periphere Neuropathie vor. Eine Verminderung des SNP war jedoch nur bei jenen mit einer diabetischen stoffwechsellaage anzutreffen. Wir gehen deshalb davon aus, dass die Reduktion der Hornhautnervenfaserdicke des SNP auf den Diabetes zurückzuführen ist und nicht durch die Urämietoxine bedingt wird. Die CLSM stellt, im Gegensatz zur Hautbiopsie, ein nicht invasives und schnelles Verfahren dar, um ein breites Spektrum neurodegenerativer Krankheitsbilder hinsichtlich der Reduktion kleiner Nervenfasern zu untersuchen und im Verlauf zu dokumentieren.

Kritik

Es wurden nur die Dialysepatienten untersucht, die sich in einem guten Allgemeinzustand befanden und ihren Alltag größtenteils selbstständig bewältigen konnten. Die Patienten mit starken neuropathischen Defiziten haben aufgrund geringer Compliance und dem mit den Untersuchungen verbundenen Mehraufwand einer Teilnahme an dieser Studie nicht zugestimmt. Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dialyse-Patienten und Kontroll-Gruppe eindeutig ausschliessen oder nachweisen zu können, wäre es empfehlenswert Patienten mit deutlichen neuropathischen Defiziten zu untersuchen (z.B. in weiteren Studien). Eine größere Patientengruppe, ggf. Untersuchungen im Verlauf – z.B. Änderungen in einem Jahr – wären hilfreich.

11. Literaturverzeichnis

1. Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, Malik RA, Efron N. Natural history of corneal nerve morphology in mild neuropathy associated with type 1 diabetes: development of a potential measure of diabetic peripheral neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nov 2014 18;55(12):7982-90.
2. Schneider C1, Bucher F, Cursiefen C, Fink GR, Heindl LM, Lehmann HC. Corneal confocal microscopy detects small fiber damage in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Peripher Nerv Syst.* Jan 2015, [Epub ahead of print]
3. Zhivov A, Winter K, Peschel S, Stachs O, Wree A, Hildebrandt G, Guthoff R. Changes in the micromorphology of the corneal subbasal nerve plexus in patients after plaque brachytherapy. *Radiat Oncol.* Jun 2013 Jun 7;8(1):136.
4. Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve.* 2007;35:273-90.
5. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus M. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Amer J Kidney Dis* 1996; 28: 372–378
6. Leitlinie – Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter Version 2, April 2012, zuletzt geändert Januar 2015, S. 12., Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Redaktion nationaler Versorgungsleitlinien, Berlin.
7. Zhivov A., Winter K., Hovakimyan M., Peschel S., Harder V., Schober H., Kundt G., Baltrusch S., Guthoff R., Stachs O. Imaging and Quantification of Subbasal Nerve Plexus in Healthy Volunteers and Diabetic Patients with or without Retinopathy. Published online Jan 15, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0052157
8. Herold G. und Mitarbeiter. *Innere Medizin.*, 609-618., 685-711., 2010.
9. Hopf H. C., Kömpf D., *Erkrankungen der Hirnnerven.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006: 30-32.
10. Dickersin K, Li T. Surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 03/2015.
11. Katz DM, Trobe JD. Is there treatment for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015 Sep 11. [Epub ahead of print]
12. Vidović T, Cerovski B, Perić S, Kordić R, Mrazovac D. Corticosteroid therapy in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Coll Antropol.* 39(1):63-6., 03/2015
13. Kaderli B, Avci R, Yucel A, Guler K, Gelisken O. Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 27(3):164-8., 09/2007.
14. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res* 90: 478–492, 2010.
15. Al-Aqaba MA, Alomar T, Miri A, Fares U, Otri AM, et al. Ex vivo confocal microscopy of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol* 94: 1251–1257, 2010.
16. Drenckhahn D., Waschke J., *Taschenbusch Anatomie*, 17. Auflage, S.115. - 121. 527.- 528., 2008, Elsevier, München,
17. Guthoff R.F., Baudouin C., Stave J. *Atlas of Confocal Scanning In-vivo Microscopy in Ophthalmology.* S. 53.-55., 2006., Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
18. Neundörfer B., Heuß D., *Polyneuropathien*, Thieme Verlag, Stuttgart, 36 – 108., 1978, 2006.
19. Gleixner C., Müller M., Wirth S. *Neurologie und Psychiatrie*, 10. Auflage, S. 256.-262., 2015., Breisach am Rhein.
20. Schaumburg H. H., Spencer P.S., Thomas P.K., *Disorders of peripheral nerves.*, Davis, Philadelphia, 1992.

21. Tavee J, Zhou L Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med* 76: 297–305, 2009.
22. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 17: 903–909, 2010.
23. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 37: 50–60, 2008.
24. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 20: 374.–384., 2001.
25. Guthoff RF, Wienss H, Hahnel C, Wree A. Epithelial innervation of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea*; 24: 608.–613., 2005.
26. Beuerman RW, Schimmelpfennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol*.; 69:196.–201., 1980.
27. Nishida T. Neurotrophic mediators and corneal wound healing. *Ocul Surf*. 3:194.–202., 2005.
28. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1165.–1169., 2007.
29. Nielsen NV, Lund FS Diabetic polyneuropathy. Corneal sensitivity, vibratory perception and Achilles tendon reflex in diabetics. *Acta Neurol Scand* 59: 15–22, 1979.
30. Marfurt CF, Echtenkamp SF The effect of diabetes on neuropeptide content in the rat cornea and iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1100–1106, 1995.
31. Oliveira-Soto L, Efron N Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 20: 374–384, 2001.
32. Li JY, Mai CK, Hu YH, He YL Experimental study of corneal innervation in diabetic mellitus. *J Tongji Med Univ* 15: 38.–40., 1995.
33. Vogt A. *Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges*. Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, 1921 (2nd edition 1930).
34. Gullstrand A. Demonstration der Nernspaltlampe. *Verslg ophthalm. Ges. Heidelberg* 1911, 374, cited in Vogt A. [118].
35. Koana Z., *Journal of the Illumination Engineering Institute*. 26, Nr. 8, 1942, S. 371–385.
36. Minsky M., *Microscopy Apparatus*. US Patent 3.013.467, Eingereicht 7. November 1957, erteilt 19. Dezember 1961.
37. Petran M., Hadravsky M., Egger MD, Galambos R. Tandem scanning reflected-light microscope. *J. Opt. Soc. Am*. 58: 661-664., 1968.
38. Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia* 24: 1094-1095, 1968.
39. Davidovits P., Egger M. D., Scanning laser microscope for biological investigations. *Applied optics*. Band 10, Nummer 7, Juli 1971, S. 1615–1619.
40. Davidovits P., Egger M. D., Scanning laser microscope. *Nature*. Band 223, Nummer 5208, S. 831, August 1969.
41. Li J, Jester JV, Cavanagh HD, et al. On-line 3-dimensional confocal imaging in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;41:2945–53., 2000.
42. Zhivov A, Stachs O, Kraak R, et al. In vivo confocal microscopy of the ocular surface. *Ocul Surf*; 4:81–93. 2006.
43. Zhivov A., Stachs O., Stave J., Guthoff R.F., In vivo three-dimensional confocal laser scanning microscopy of corneal surface and epithelium. *Br J Ophthalmol* 2009;93:667–672. doi:10.1136/bjo.2008.137430.

44. Stachs O., Stave J., Guthoff R. F., Kroll P., Kuchle M., Kuchle H. J. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden. Konfokale In-vivo-Mikroskopie der Hornhaut.* 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 324-330., 2008.
45. Murphy PJ, Patel S, Marshall J. The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea.* 20:264–269., 2001.
46. McLaren SV, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 43:995–1003., 2002.
47. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy. *Ophthalmic Physiol Optics.* 23:165–174., 2003.
48. Millodot M. Effect of long-term wear of hard contact lenses on corneal sensitivity. *Arch Ophthalmol.* 96:1225–1227. 1978.
49. Patel DV, McGhee CN. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47:1348–1351., 2006.
50. Patel DV, Ku JY, Johnson R, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye.* 23:586–592., 2009.
51. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49:2964–2970., 2008.
52. Simo Mannion L, Tromans C, O'Donnell C. An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye.* 28:185–192., 2005.
53. Brookes NH, Loh IP, Clover GM, Poole CA, Sherwin T. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Exp Eye Res.* 77:515–524., 2000.
54. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea.* 15:235–239. 1996.
56. Hoşal BM, Ornek N, Zilelioğlu G, Elhan AH. Morphology of corneal nerves and corneal sensation in dry eye: a preliminary study. *Eye.* 19:1276–1279. 2005.
57. Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48:173–181. 01/2007.
58. Tuisku IS, Konttinen YT, Konttinen LM, Tervo TM. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res.* 86:879–885. 2008.
59. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48:2017–2022. 05/2007.
60. Zhang M, Chen J, Luo L, Xiao Q, Sun M, Liu Z. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea.* 24:818–824. 2005.
61. Cruzat A., Pavan-Langston D., Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves: Analysis and Clinical Correlation. *Semin Ophthalmol.* 25(5-6): 171–177. 09-11/2010.
62. Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit B, Bayhan HA, Dana R, Pavan-Langston D. Corneal Sensation and Subbasal Nerve Alterations in Patients with Herpes Simplex Keratitis: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Ophthalmology.* 117:1930–1936. 2010
63. Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana MR, Pavan-Langston D. Comparison of corneal nerve and corneal sensation in herpes zoster keratopathy with in vivo confocal microscopy. [May 10, 2007];*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48:3646. 05/2007
64. Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit B, Bayhan HA, Dana R, Pavan-Langston D. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with Herpes Simplex Keratitis: An in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology.* 117:1930–1936. 2010.

65. Hamrah P, Schrems WA, Hoesl LM, Dastjerdi MH, Dana R, Pavan-Langston D. Corneal epithelial and stromal changes in patients with herpes simplex keratitis: An in vivo confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 50:2389. 04/2008.
66. Kurbanyan K, Hoesl LM, Schrems WA, Hamrah P. Morphology and density of corneal nerves in acanthamoeba and fungal keratitis: An in vivo confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 50:2402. 04/2009.
67. Cruzat A, Mantopoulos D, Zheng L, Hamrah P. In vivo confocal microscopy study of epithelial dendritic cells and subbasal nerve plexus in infectious keratitis. 26th Biennial Cornea Conference Abstracts; Boston, MA. 2009.
68. Richter A, Slowik C, Somodi S, Vick HP, Guthoff R. Corneal reinnervation following penetrating keratoplasty-correlation of esthesiometry and confocal microscopy. *Ger J Ophthalmol.* 5:513–517., 11/1996.
69. Darwish T, Brahma A, Efron N, O'Donnell C. Subbasal nerve regeneration after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 26:935–940., 09/2007.
70. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Corneal innervation and cellular changes after corneal transplantation: an in vivo confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48:621–626., 2007.
71. Patel SV, Erie JC, McLaren JW, Bourne WM. Keratocyte density and recovery of subbasal nerves after penetrating keratoplasty and in late endothelial failure. *Arch Ophthalmol.* 125:1693–1698., 2007.
72. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol.* 140:1059–1064., 2005.
73. Moilanen JA, Vesaluoma MH, Müller LJ, Tervo TM. Long-term corneal morphology after PRK by in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44:1064–1069., 2003.
74. Linna T, Tervo T. Real-time confocal microscopic observations on human corneal nerves and wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Curr Eye Res.* 16:640–649., 1997.
75. Pérez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, Chipont E, Alió JL. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am J Ophthalmol.* 127:497–504., 1999.
76. Kauffmann T, Bodanowitz S, Hesse L, Kroll P. Corneal reinnervation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: an in vivo study with a confocal videomicroscope. *Ger J Ophthalmol.* 5:508–512., 1996.
77. Perez-Gomez I, Efron N. Change to corneal morphology after refractive surgery (myopic laser in situ keratomileusis) as viewed with a confocal microscope. *Optom Vis Sci.* 80:690–697., 2003.
78. Bragheeth MA, Dua HS. Corneal sensation after myopic and hyperopic LASIK: clinical and confocal microscopic study. *Br J Ophthalmol.* 89:580–585., 2005.
79. Lee BH, McLaren JW, Erie JC, Hodge DO, Bourne WM. Reinnervation in the cornea after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 43:3660–3664., 2002.
80. Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45:3991–3996., 2004.
81. Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, Petroll WM, Alió JL, Tervo TM. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 41:393–397, 2000.
82. Sonigo B, Iordanidou V, Chong-Sit D, et al. In vivo corneal confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and mechanical microkeratome for laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47:2803–2811., 2006.

83. Darwish T, Brahma A, O'Donnell C, Efron N. Subbasal nerve fiber regeneration after LASIK and LASEK assessed by non-contact esthesiometry and in vivo confocal microscopy: prospective study. *J Cataract Refract Surg.* 33:1515–1521., 2007.
84. Liang H, Baudouin C, Tahiri Joutei Hassani R, Brignole-Baudouin F, Labbe A. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: an in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;56(5):3218-25. 05/2015.
85. Pisani A, Sessa A, Sabbatini M, Andreucci MV, Fusco C, Balletta M, Cianciaruso B. Fabry nephropathy in a female with superposed IgA glomerulonephritis. *G Ital Nefrol.* 22(4):385-9. 07-08/2005.
86. Pradhan MA, Henderson RA, Patel D, McGhee CN, Vincent AL. Heavy-chain amyloidosis in TGFBI-negative and gelsolin-negative atypical lattice corneal dystrophy. *Cornea.* 30(10):1163-6. 10/2011.
87. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Espinasse M, Ouerdane Y, Boukenter A, Thuret G, Gain P, Campolmi N, Douchet C, Cambazard F. Optical diagnosis of a metabolic disease: cystinosis. *J Biomed Opt.* 18(4):046013, 04/2013
88. Bower KS, Edwards JD, Wagner ME, Ward TP, Hidayat A. Novel corneal phenotype in a patient with alport syndrome. *Cornea;* 28(5):599-606.06/2009.
89. Ohguro N, Matsuda M, Fukuda M. Corneal endothelial changes in patients with chronic renal failure. *Am J Ophthalmol.* 128(2):234-6, 08/1999.
90. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res.* 41:1-25., 07/2014.
91. Moro F, Doro D, Mantovani E. Anterior ischemic optic neuropathy and aging. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol.* 12(1-3):46-57., 1998.
92. Tavakoli M., Begum P., McLaughlin J., Malik RA. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Muscle Nerve.* 12/2014.
93. Petropoulos IN., Alam U., Fadavi H., Marshall A., Asghar O., Dabbah MA., Chen X., Graham J., Ponirakis G., Boulton AJ., Tavakoli M., Malik RA. Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 3;55(4):2071-8.
94. Edwards K., Pritchard N., Vagenas D., Russell A., Malik RA., Efron N. Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optim.* 2012 May; 95(3):348-54.
95. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, Brüggemann J, Strom A, Peschel S, Köhler B, Stachs O, Guthoff RF, Roden M. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014 Jul;63(7):2454-63. doi: 10.2337/db13-1819. Epub 2014 Feb 26.
96. Kinard K., Smith AG., Singleton JR., Lessard MK., Katz BJ., Warner JE., Crum AV., Mifflin MD., Brennan KC., Digre KB. Chronic migraine is associated with reduced corneal nerve fiber density and symptoms of dry eye. *Headache.* 2015 Apr;55(4):543-9. doi: 10.1111/head.12547. Epub 2015 Mar 31.
97. Kocabeyoglu S., Mocan MC., Cevik Y., Irkec M. Ocular Surface Alterations and In Vivo Confocal Microscopic Features of Corneas in Patients With Newly Diagnosed Graves' Disease. *Cornea.* 2015 Mar 25.
98. Bolton CF, Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci.* 1980 Mai;7(2):89-96.
99. Pirzada NA, Morgenlander JC. Peripheral neuropathy in patients with chronic renal failure. A treatable source of discomfort and disability. *Postgrad Med.* 1997 Oct;102(4):249-50, 255-7, 261.

100. Beckmann H., Ossenkop C., Quellhorst E., Changes in peripheral nerve function with long-term hemofiltration treatment. *J Dial.* 1977;1(6):585-94.
101. Petersons A., Veverbrants E., Lazovskis I. Ka atklāt un arstēt nieru slimības (How to diagnose and treat renal diseases), `Imanta`, Rīga, S.384-443., 1998.
102. Nowack G. et al., *Praxis der Dialyse*, 2. Auflage, Berlin - Heidelberg, S. 27-72. 2014
103. Laaksonen S, Voipio-Pulkki L, Erkinjuntti M, Asola M, Falck B. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *J Intern Med.* 248(1):21-6. 07/2000.
104. Janda K, Stompór T, Gryz E, Szczudlik A, Drozd M, Kraśniak A, Sułowicz W. Evaluation of polyneuropathy severity in chronic renal failure patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis or on maintenance hemodialysis. *Przegl Lek.* 64(6):423-30; 2007.
105. Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, Malik RA, Efron N. Morphometric stability of the corneal subbasal nerve plexus in healthy individuals: a 3-year longitudinal study using corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 24; 55(5):3195-9. 04/2014.
106. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. The effect of age on the corneal subbasal nerve plexus. *Cornea.* 24(6):705-9. 08/2005.
107. Ihara Y, Nobukuni K, Namba R, Kamisaka K, Kibata M, Kajinami K, Fujita H, Mabuchi H, Shirabe T, Ohshima K, et al. A family of familial hypercholesterolemia with cerebral infarction and without coronary heart disease. An unusual case with corneal opacity, polyneuropathy and carpal tunnel syndrome in the family: therapy with probucol and tocopherol nicotinate. *J Neurol Sci.* 106(1):10-8., 1991.
108. H. Lawall, C. Diehm. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). 20.-23., 2009.
109. Potier L., Abi Khalil C., Mohammedi K., Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 41(1):110-6., 01/2011.
110. Papanas N., Symeonidis G., Mavridis G., Georgiadis GS., Papas TT., Lazarides MK., Maltezos E. Ankle-brachial index: a surrogate marker of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus? *Int Angiol.* 26(3):253-7, 09/2007.
111. Weber F., Ziegler A. Axonal neuropathy in chronic peripheral arterial occlusive disease. *Muscle Nerve.* 26(4):471-6.10/2002.
112. Villani E, Viola F, Sala R, Salvi M, Mapelli C, Currò N, Vannucchi G, Beck-Peccoz P, Ratiglia R. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51(9):4574-8., 09/2010.
113. Jaiswal SJ., Buls Wollman L., Harrison CM., Pilarski JQ., Fregosi RF. Developmental nicotine exposure enhances inhibitory synaptic transmission in motor neurons and interneurons critical for normal breathing. *Dev Neurobiol.* 06/2015
114. Verones B., Oortgiesen M. Neurogenic inflammation and particulate matter (PM) air pollutants. *Neurotoxicology*, 22, 795–810, 2001.
115. Rhoden C.R., Ghelfi E., Gonzalez-Flecha B. Pulmonary inflammation by ambient air particles is mediated by superoxide anion. *Inhalation Toxicology*, 20, 11–15, 2008.
116. Rhoden C.R., Wellenius G.A., Ghelfi E. et al. PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochim Biophys Acta*, 1725, 305–313, 2005.
117. Lin Y.S., Hsu C.C., Bien M.Y. et al. Activations of TRPA1 and P2X receptors are important in ROS-mediated stimulation of capsaicin-sensitive lung vagal afferents by cigarette smoke in rats. *J Appl Physiol.* 108, 1293–1303, 1985, 2010.
118. Canning B.J., Spina D. Sensory nerves and airway irritability. *Handb Exp Pharmacol*, 139–183, 2009.

119. Hazari M.S., Haykal-Coates N., Winsett D.W. et al. TRPA1 and sympathetic activation contribute to increased risk of triggered cardiac arrhythmias in hypertensive rats exposed to diesel exhaust. *Environ Health Perspect*, 119, 951–957, 2011.
120. Middlekauff HR., Park J., Moheimani RS. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: mechanisms and implications for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 10/2014; 64(16):1740-50. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1201.
121. Dalgic A1, Okay O, Helvacioğlu F, Daglioglu E, Akdag R, Take G, Belen D. Tobacco-induced neuronal degeneration via cotinine in rats subjected to experimental spinal cord injury. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2013 May;74(3):136-45. doi: 10.1055/s-0033-1337607. Epub 2013 Mar 19.
122. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:1281–1289.
123. Herman W. H., Pop-Busui R., Braffett B. H, Martin C. L., Cleary P. A., Albers J. W., Feldman E. L., The DCCT/EDIC Research Group. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. Jul 2012; 29(7): 937–944.
124. Villani E., Galimberti D., Viola F., Mapelli C., Del Papa N., Ratiglia R., Corneal involvement in rheumatoid arthritis: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Feb;49(2):560-4.
125. Rothstein A., Auran JD., Wittpenn JR., Koester CJ., Florakis GJ. Confocal microscopy in Meretoja syndrome. *Cornea*. 2002 Mai;21(4):364-7.
126. Diaz-Couchoud P, Bordas FD, Garcia JR, Camps EM, Carceller A. Corneal disease in patients with chronic renal insufficiency undergoing hemodialysis. *Cornea*. 20(7):695-702, 10/2001.
127. De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT, Kessels AG, Nuijts RM, Beckers HJ, Schram MT, Stehouwer CD, Webers CA. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Aug;3(8):653-63. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00136-9. Epub 2015 Jul 13.
128. Nitoda E, Kallinikos P, Pallikaris A, Moschandrea J, Amoiridis G, Ganotakis ES, Tsilimbaris M. Correlation of diabetic retinopathy and corneal neuropathy using confocal microscopy. *Curr Eye Res*. 2012 Oct;37(10):898-906. doi: 10.3109/02713683.2012.683507. Epub 2012 May 25.
129. De Cillà S1, Ranno S, Carini E, Fogagnolo P, Ceresara G, Orzalesi N, Rossetti LM. Corneal subbasal nerves changes in patients with diabetic retinopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Nov;50(11):5155-8. doi: 10.1167/iovs.09-3384. Epub 2009 Jun 24.
130. Li XR, Wang W, Yuan JQ., *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. Distribution and morphological changes of corneal nerves in type 2 diabetic patients detected by confocal microscopy. 2006 Oct;42(10):896-900.

12. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema ``Korneale Nervenmorphologie bei Patienten mit einer terminaler Niereninsuffizienz und anteriorer ischämischen Optikusneuropathie`` selbst verfasst habe und keine anderen Hilfsmittel und Quellen als die angegebenen Referenzen verwendet habe.

Rostock, 27. September 2016

K.Kozlova

13.Danksagung

Bei der Entstehung dieser Arbeit waren mehrere Personen involviert. Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mich unterstützt haben.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rudolf Friedrich Guthoff für die Vergabe dieses Themas und für die wissenschaftliche Führung durch die Entstehung dieser Dissertation.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs, Dr. habil. med. Andrey Zhivov, Dr. med. Karen Falke und Sabine Peschel für die regelmäßige Unterstützung nicht nur mit fachlichem Wissen und Empfehlungen sondern auch mit konstruktiver Kritik.

Ebenso danke ich Dr. Karsten Winter für die umfangreiche und ausführliche Bearbeitung der mittels der CLSM erhobenen Daten.

Desweiteren danke ich Prof. Dr. med. Steffen Mitzner, Dr.med. Sebastian Koball (Universität Rostock , Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Nephrologie) und insbesondere Dr. med. Michael Tieß und seinem Team aus der nephrologischen Gemeinschaftspraxis in Rostock (Südstadt) für die Rekrutierung der Patienten.

Für die Führung durch die Welt der Mathematik und Statistik sowie für die wertvollen Ratschläge danke ich Dr. med. Sebastian Klammt und Prof. Dr. Ing. Günther Kundt.

Außerdem möchte ich allen Teilnehmern dieser Studie für die Geduld und den zur Untersuchung mitgebrachten Enthusiasmus an den späten Nachmittagsstunden danken.

Großer Dank gebührt auch meinen Eltern Voldemars Davidons und Ludmila Kozlova, die mir die Ausbildung ermöglicht und mich immer in allen Lebenslagen unterstützt haben.

14. Anhang

Anhang 1: Fragebogen und Scores:

EVALUATION DER DIALYSE PATIENTEN

Name : Größe: I _ I _ I _ I cm
Vorname : Gewicht: I _ I _ I _ I, I _ I kg
Geschlecht : W = 0 M = 1 I _ I Rauchen (Pack Years): I _ I _ I
Alter : I _ I _ I (Jahre)

ANAMNESE

A DIALYSE

Beginn der Dialyse: I _ II _ I _ I _ I

Art der Dialyse

Frequenz und Dauer der Dialyse

Aktuelle und übliche Ultrafiltrationsmenge

Nierenrestfunktion und Restausscheidung

B DIABETES

Typ des Diabetes: II . _ I _ I2 . _ I

Dauer des Diabetes: (Jahre)

Therapie:

Insulin: seit: Orale Antidiabetiker: Diät: 0 = No 1 = Yes

AHT Hypercholesterinaemie: Angina pectoris:

Miokardinfarkt: Schlaganfall Andere

FAMILIENANAMNESE

Dialyse: : Diabetes: :

ANDERE KOMPLIKATIONEN

Bein Ulzera: R L

Neuropathie: NDS: NSS: MNSI

Nephropathie:

Orthostasis:

Gastroparesis:

OPHTHALMOLOGISCHE ASPEKTE

Visus	RE I_I	LI I_I	(Decimal)
VAA	-Hornhautveränderungen	RE I_I	LI I_I
	- Cataract	RE I_I	LI I_I
	- Pseudo-phakie	RE I_I	LI I_I
	- Rubeosis iridis	RE I_I	LI I_I
IOD		RE I_I	mmHg LI I_I mmHg
HAA	- Normal	RE I_I	LE I_I
	- NPDR:		
	- Minimale	RE I_I	LE I_I
	- Moderate	RE I_I	LE I_I
	- Schwere	RE I_I	LE I_I
	- Makulopathie	RE I_I	LE I_I
	- Ischämisch	RE I_I	LE I_I
	- PDR	RE I_I	LE I_I
	- Komplikationen: - GK-Einblutung	RE I_I	LE I_I
	- NH-Ablösung	RE I_I	LE I_I
	- Fundus Hypertonicus:	ja=1	nein=0, Grad I_I

IV. BIOLOGIE

- Glycaemie	- mg %- HbA1c
- Haemoglobin	-Elektrolyte
- GFR	-Phosphat
-CREA	-Eisenstatus
-HST	
-HRS	
-CRP	
-VitD	

V. TESTS

- Hornhautsensibilität

RE

LI

☐ Neuropathie

Das Vorhandensein einer Neuropathie richtet sich nach den Neuropathie Symptom Score (NSS) und dem Neuropathie Defizit Score (NDS)

Diagnose und Therapie der sensomotorischen diabetischen Neuropathie

Symptomatik Fuß/Unterschenkel

	Ja	Nein	
Brennen	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> Punkte
Taubheitsgefühl	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	
Parästhesien	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	
Schwächegefühl (Ermüdung/Erschöpfung)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> Punkte
Krämpfe	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	
Schmerzen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	

Lokalisation

Füße	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> Punkte
Unterschenkel	<input type="checkbox"/> 1	
Woanders	<input type="checkbox"/> 0	

Exazerbation

Nachts vorhanden	<input type="checkbox"/> 2	Score von
Tagsüber und nachts vorhanden	<input type="checkbox"/> 1	
Nur tagsüber vorhanden	<input type="checkbox"/> 1	
Patient wird durch Symptome aus dem Schlaf geweckt	<input type="checkbox"/> 1	addieren <input type="checkbox"/> Punkte

Besserung der Symptome beim

Gehen	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> Punkte
Stehen	<input type="checkbox"/> 1	
Sitzen oder Hinlegen	<input type="checkbox"/> 0	

Gesamtscore: ☐ Punkte

Bewertung:

3-4 = leichte Symptome

5-6 = mäßige Symptome

7-10 = schwere neuropathische Symptome

Erhebung des neurologischen Defizit-Scores (NDS)

Achillessehnenreflex

	rechts	links
Reflexe: normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
vermindert	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
fehlend	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2

Vibrationsempfindung

Messung dorsal am Großzehengrundgelenk

	rechts	links
normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
vermindert/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

Schmerzempfindung

Messung am Fußrücken

normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
Vermindert/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

Temperaturempfinden

Messung am Fußrücken

normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
Vermindert/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

Gesamtscore: ☐ Punkte

Bewertung:

- 3-4 = leichte neuropathische Defizite
- 6-8 = mäßige neuropathische Defizite
- 9-10 = schwere neuropathische Defizite

aus: Diagnose und Therapie der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. Diabetes und Stoffwechsel, 11, Suppl.2 (2002)

MNSI MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

A. Anamnese

1. Sind Ihre Beine und/oder Füße gefühllos? ☐ Ja ☐ Nein
2. Haben Sie jemals brennenden Schmerz in Ihren Beinen und/oder Füßen verspürt? ☐ Ja ☐ Nein
3. Sind Ihre Füße berührungsempfindlich? ☐ Ja ☐ Nein
4. Bekommen Sie Muskelkrämpfe in Ihren Beinen und/oder Füßen? ☐ Ja ☐ Nein
5. Haben Sie jemals Kribbelgefühle in Ihren Beinen oder Füßen verspürt? ☐ Ja ☐ Nein
6. Schmerzt es, wenn die Bettdecke Ihre Haut berührt? ☐ Ja ☐ Nein
7. Wenn Sie in die Wanne oder Dusche gehen, sind Sie fähig warmes von kaltem Wasser zu unterscheiden?
☐ Ja ☐ Nein
8. Hatten Sie jemals eine offene Wunde an Ihren Füßen? ☐ Ja ☐ Nein
9. Hat Ihnen Ihr Doktor jemals erzählt, dass Sie eine diabetische Neuropathie haben? ☐ Ja ☐ Nein
10. Fühlen Sie sich die meiste Zeit schwach? ☐ Ja ☐ Nein
11. Sind Ihre Symptome in der Nacht schlimmer? ☐ Ja ☐ Nein
12. Schmerzen Ihre Füße beim Gehen? ☐ Ja ☐ Nein
13. Fühlen Sie Ihre Füße beim Laufen? ☐ Ja ☐ Nein
14. Ist die Haut an Ihren Füßen so trocken, dass sie einreißt? ☐ Ja ☐ Nein
15. Haben Sie jemals eine Amputation gehabt? ☐ Ja ☐ Nein

Total: .

B. Physikalische Untersuchung

1. Erscheinungsbild der Füße:

Rechts

a. Normal ☐ 0 Ja ☐ 1 Nein

b. Wenn nicht:

Deformitäten ☐

Trockene Haut, Hornschwiele / ``Hornhaut`` / Callus ☐

Infektion ☐

Fissur (Riss) ☐

Anderes ☐

Links

Normal ☐ 0 Ja ☐ 1 Nein

Deformitäten ☐

Trockene Haut, Hornschwiele / ``Hornhaut`` / Callus ☐

Infektion ☐

Fissur (Riss) ☐

Anderes ☐

Rechts

Nein Ja

2. Ulzerationen ☐ 0 ☐ 1

Ja Verstärkt Kein

3. Reflexe ☐ 0 ☐ 0.5 ☐ 1

Ja Verringert Kein

4. Vibrationsgefühl ☐ 0 ☐ 0.5 ☐ 1

5. Wahrnehmung an der Großzehe (Monofilament)

Normal Verringert Kein

☐ 0 ☐ 0.5 ☐ 1

Total ____ /10 Punkte

Links

Nein Ja

☐ 0 ☐ 1

Ja Verstärkt Kein

☐ 0 ☐ 0.5 ☐ 1

Ja Verringert Kein

☐ 0 ☐ 0.5 ☐ 1

Normal Verringert Kein

☐ 0 ☐ 0.5 ☐ 1

MNSI - Michigan-Neuropathy-Screening-Instrument:

Dieser Test wurde im Jahr 1994 das erste Mal verwendet um die periphere Neuropathie bei diabetes Patienten zu evaluieren [122].

Es handelt sich um ein Fragebogen mit 15 Fragen. Frage Nr. 7 und 13 mit Antwort `Nein` - 1 Punkt für jede Frage. Frage 4 – Hinweise auf nicht ausreichende Zirkulation (bei positiver Antwort würden nicht als 1 Punkt bewertet), Frage 10 – Hinweise auf chronische Müdigkeit (bei positiver Antwort würden nicht als 1 Punkt bewertet).

≥ 7 Punkte - abnormale Werte.

Physikalische Untersuchung: jeder Fuß mit einer Deformität - 1 Punkt, Ulzera – 1 Punkt. Reflexe – wenn keine vorliegen – 1 Punkt. Vibrationsempfinden wurde am Rücken des großen Zehs gemessen – wenn der Untersucher die Vibration der Stimmgabel < 10 s länger als der Patient das merkt – kein Punkt; wenn >10 s länger als der Patient – 0,5 Punkt (Vibrationsempfinden vermindert), wenn der Patient die Vibration gar nicht empfindet – 1 Punkt. Insgesamt sind maximal 8 Punkte möglich, ab ≥ 2.5 Punkte – abnormale Werte [123].

Anhang 2: CLSM-Bilder, Hornhautsensibilität und neuropathie Scores der untersuchten Patienten.

A. Dialysepflichtige Patienten:

a. Ohne Diabetes

1. ♀

Hornhautsensibilität 6

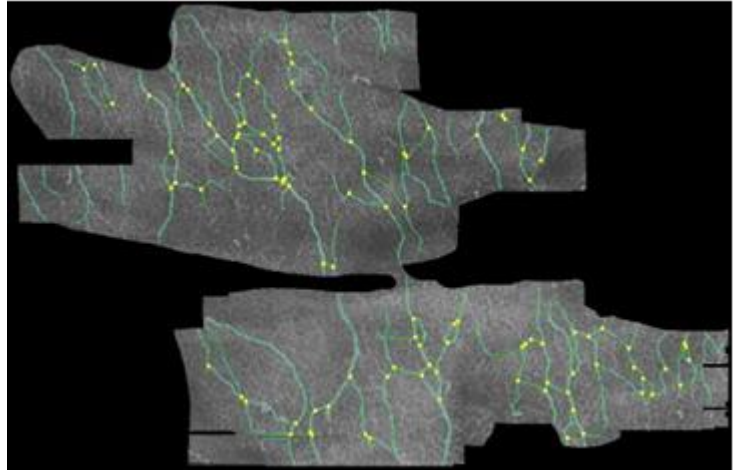
NSS 9

NDS 8

Dialyse seit 10 Jahren – am ehesten durch
Hypertonie bedingt

Kein Diabetes

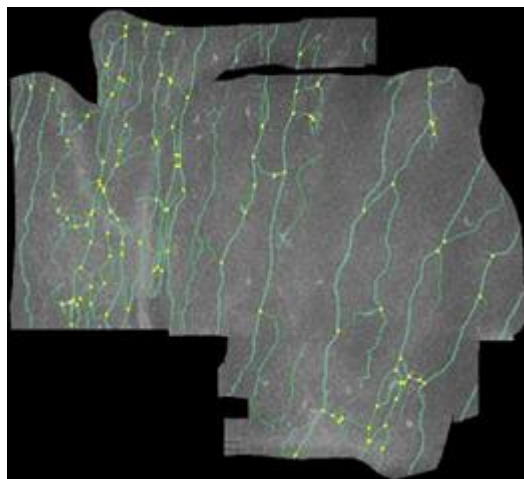
Alter 73



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
Nierenarterienstenose bds., generalisierte
Arteriosklerose - Angina pectoris (KHK,
Z.n. Stents) + Z.n. Apoplex, pAVK,
Epilepsie, HLP, rezidiv Thrombosen – Z.n.
Lungenarterienembolie, kein Nikotinabusus

ABI (Arm Brachial Index) 1,30



OS

2. ♂

Hornhautsensibilität 5

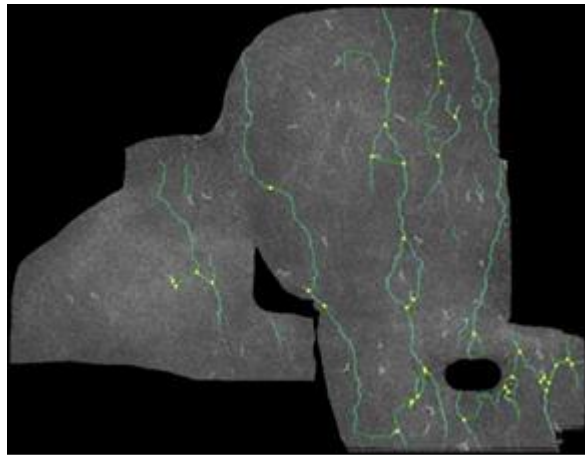
NSS 8

NDS 1

Dialyse seit 5 Jahren – am ehesten durch Hypertonie bedingt.

Kein Diabetes

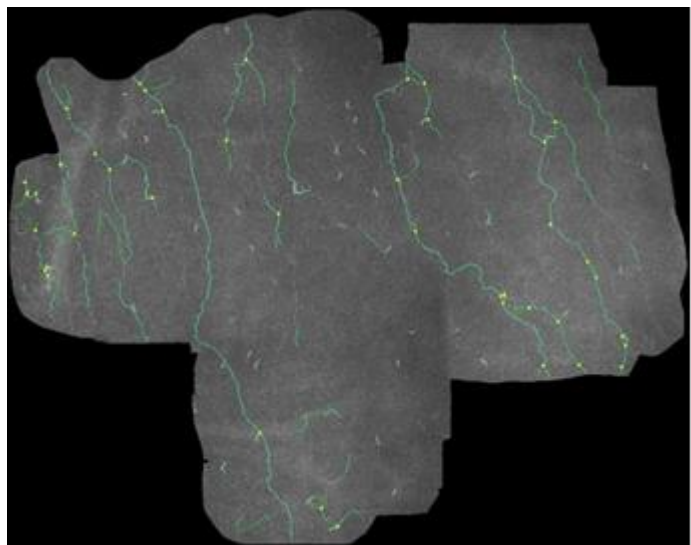
Alter 64



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, generalisierte Arteriosklerose - Angina pectoris (KHK) – noch keine Stents/Bypässe, MI I-II°, Aortensklerose, Duplex der Hirnversorgenden Arterien – keine relevante Stenosen, rel. Plaques bds., VH-Flimmern, chron. Nikotinabusus (42 PY, 15 Zig./tgl.), Z.n. Ulcus ad pylorum Forrest III, Z.n. Helicobacter-pylori-Eradikation – aktuell – o.B., Steatosis hepatis mit geringer Hapatomegalie

ABI (Arm Brachial Index) 1,07



OS

3. ♂

Hornhautsensibilität 6

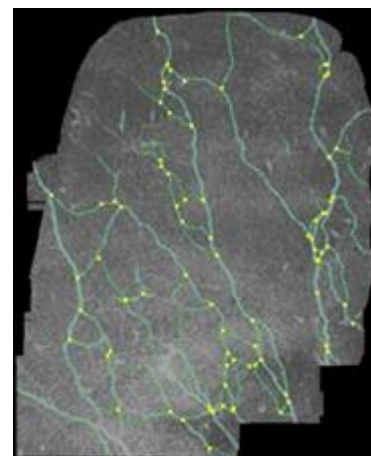
NSS 6

NDS 1

Dialyse seit 2 Jahren bei Nierenzellkarzinom (Z.n. Nephrektomie li, Nierenteilresektion re.)

Kein Diabetes

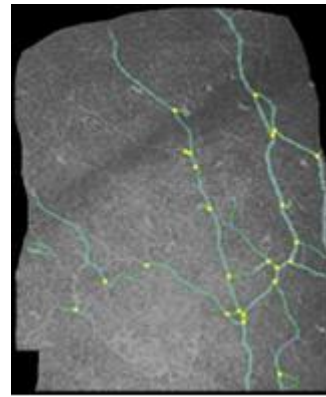
Alter 76



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, generalisierte Arteriosklerose – Z.n. TEA li., Z.n, 4 x Apoplex, pAVK Stadium 2b li, pulmonale MTS des Nierenzellkarzinoms – Z.n. 8 Zyklen Torisel Infusionen (Chemotherapie), Z.n. Urothelkarzinom der Blase, COPD, Z.n. pyogener Spondylodiszitis HWS/LWS bei Pneumokokkensepsis und Pneumonie – mit Herdsanierung und Anlage von Fixateur externum, Nikotinabusus (60 PY, 5 Zig./tgl.)

ABI (Arm Brachial Index) 1,18



OD

4. ♂

Hornhautsensibilität 5,5

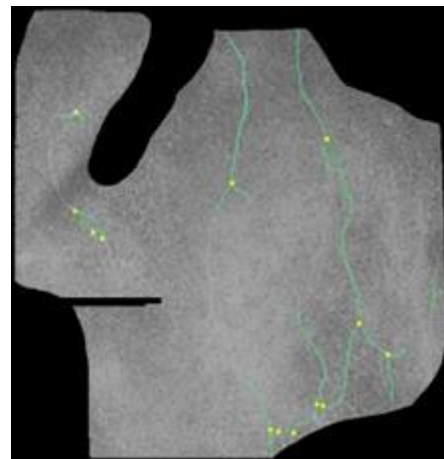
NSS 8

NDS 2

Dialyse seit 7 Jahren – V.a. durch renale Hypertonie bedingt

Kein Diabetes

Alter 52



OS

Nebendiagnosen: Z.n. Apoplex, KHK - Z.n.Stent, weiterer Stent bei 75% Stenose der RCX indiziert – vom Patienten abgelehnt, Miokardinfarkt, MI I-II°, Herzinsuffizienz NYHA II bei ischämischer Kardiomyopathie, Metabolisches Syndrom (arterielle Hypertonie, gemischte HLP, Gicht, Adipositas per magna), geringe Hepatosplenomegalie, Struma nodosa Grad I – euthyreot, V.a. unifokale Autonomie li, Nikotinabusus (20 PY)

ABI (Arm Brachial Index) 1,14

5. ♀

Hornhautsensibilität 6

NSS 10

NDS 4

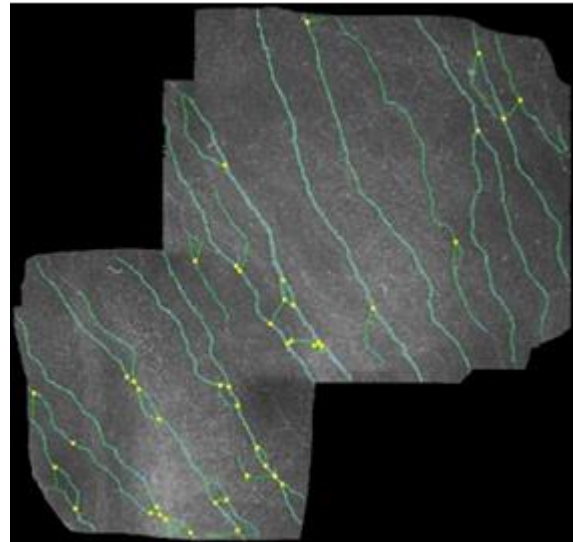
Dialyse seit 10 Jahren – infolge einer
Glomerulonephritis, Z.n. NierenTx 2007,
erneute Dialysepflichtigkeit bei Tx-
Versagen seit 2009, Z.n. Tx-Ektomie 2010

Kein Diabetes

Alter 56

Nebendiagnosen: renale Hypertonie, Z.n.
Radiojodtherapie bei disseminierten SD-
Autonomie, Gicht, Restless-Legs-Syndrom,
Refluxösophagitis I°, Dermatologie –
Lentigo simplex, tardives Angiom,
Melanozytennävus, Nikotinabusus (20 PY,
5 Zig./tgl.)

ABI (Arm Brachial Index) 1,0



OD

6. ♂

Hornhautsensibilität 5,5

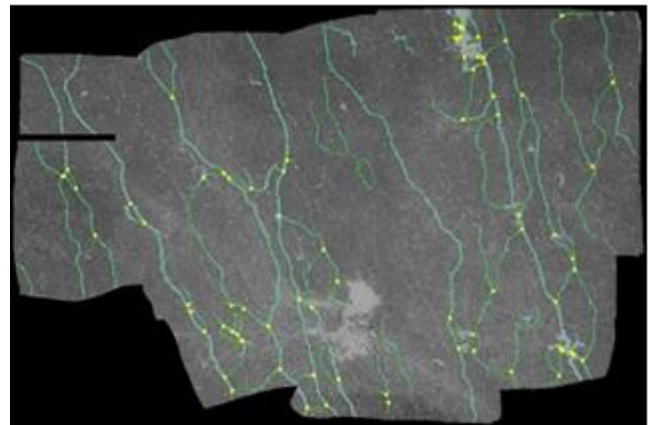
NSS 4

NDS 6

Dialyse seit 2 Jahren – hypertensiv-
vaskuläre Genese

Kein Diabetes

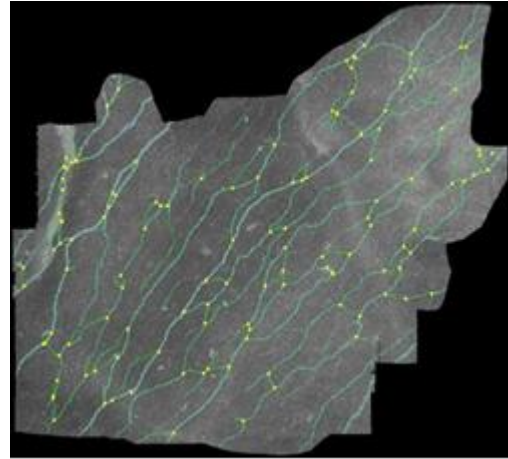
Alter 89



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
generalisierte Arteriosklerose – atypische
Angina pectoris, Asthma bronchiale, Z.n.
Leistenhernien-OP's bds., Z.n. Hüft-TEP re,
Nikotinabusus (60 PY, 5 Zig./tgl.)

ABI (Arm Brachial Index) 0,97



OS

7. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 5

NDS 2

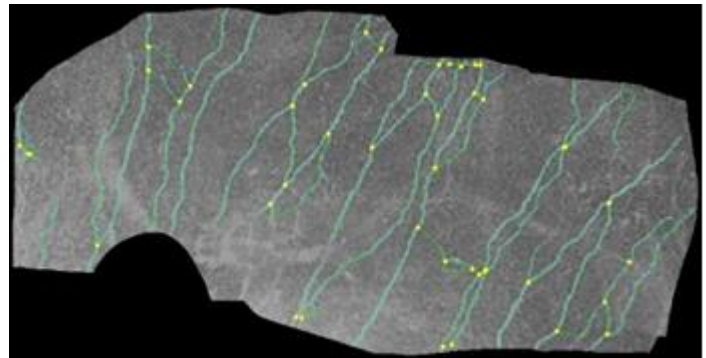
Dialyse seit 2 Jahren – Aufgrund von
polyzystischer Nierendegeneration und bei
langzeit Hypertonie

Kein Diabetes

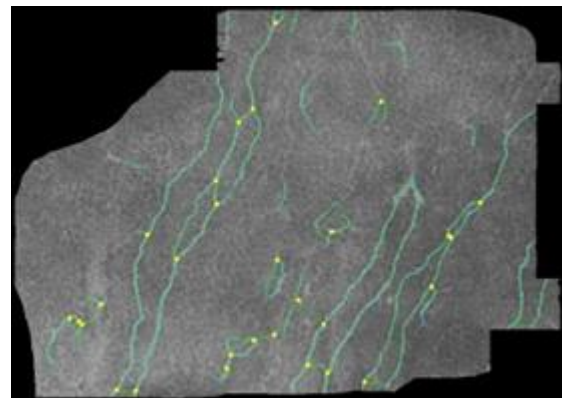
Alter 59

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, VH-
Flimmern, Hyperurikämie,
Hypertryglizeridämie, Refluxosöphagitis
II°, multiple kleine Leberzysten, kein
Nikotinabusus

ABI (Arm Brachial Index) 1,03



OS



OS

8. ♀

Hornhautsensibilität 6

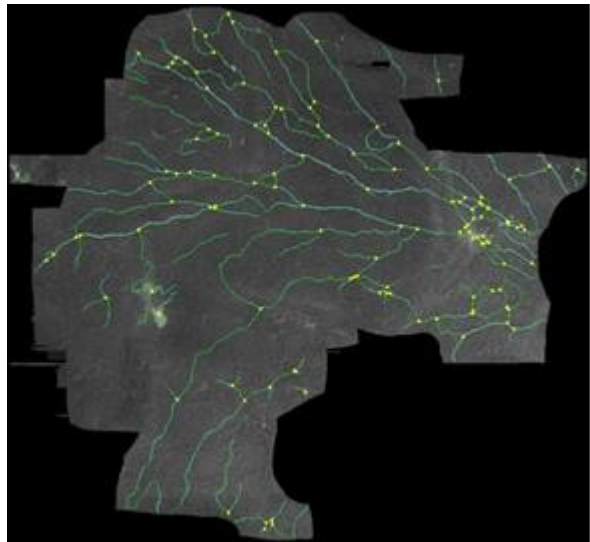
NSS11

NDS 2

Dialyse seit 8 Jahren

Kein Diabetes

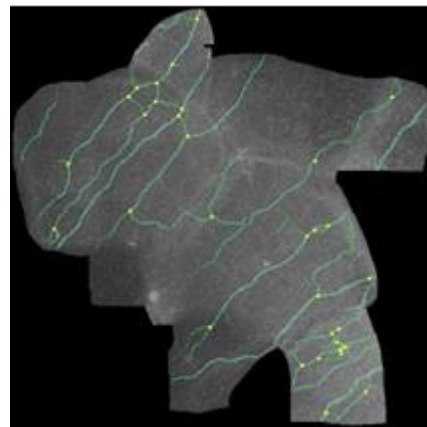
Alter 66



OD

Nebendiagnosen: Z.n. MammaCa, Z.n. Radiatio, keine Chemo, Z.n. Sigmadivertikulose, Hyperlipoproteinämie, kein Nikotinabusus

ABI (Arm Brachial Index) 1,0



OS

9. ♂

Hornhautsensibilität 6

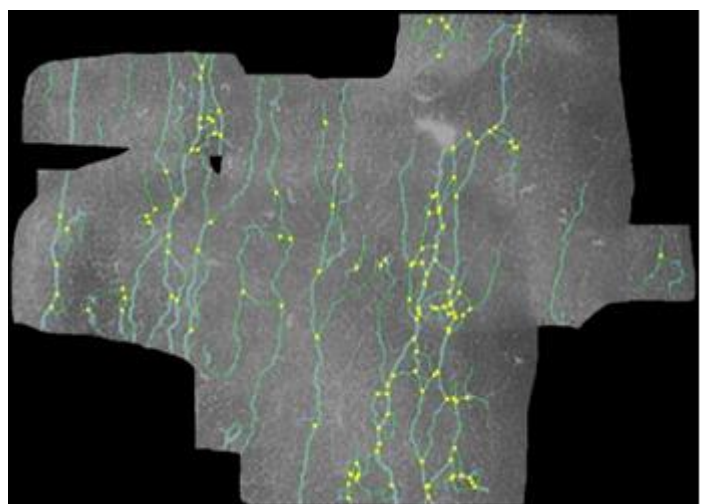
NSS14

NDS 5

Dialyse seit 2 Jahre – hypertensiv-vaskulär bedingt

Kein Diabetes

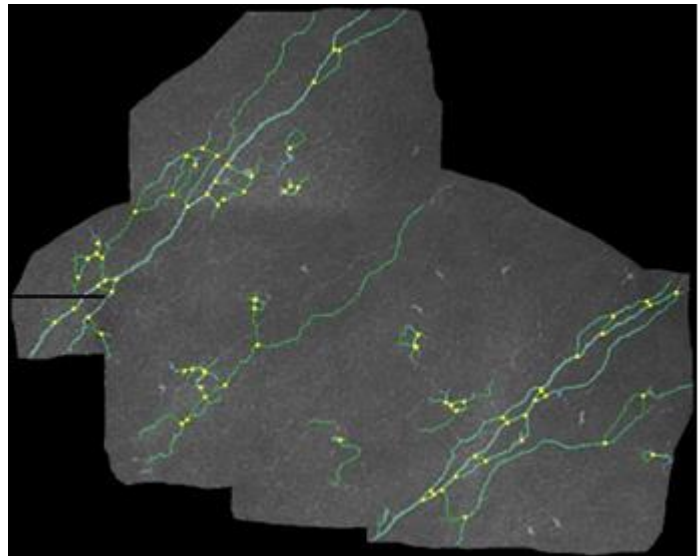
Alter 62



OS

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
 generalisierte Arteriosklerose,
 zerebrovaskuläre arterielle
 Verschlußkrankheit – leichte Stenose der
 Arteria carotis interna bds., Angina pectoris
 (KHK) – Z.n 3 x Stentimplantation, chron.
 Nikotinabusus (30 PY), benigne
 Nephrosklerose, hypertensive
 Herzkrankheit, Hypercholisterinämie, MI
 I°, Trikuspidalklappeninsuffizienz I°,
 chronischer Nikotinabusus (30 PY)

ABI (Arm Brachial Index) 0,9



OS

10. ♂

Hornhautsensibilität 6

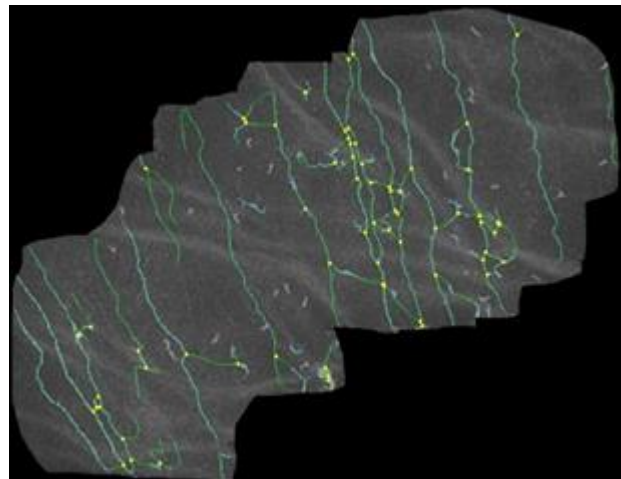
NSS7

NDS 0

Dialyse seit 19 Jahre- hypertensiv-vaskulär
 bedingt, Z.n. NierenTx. 1997, NierenTx-
 Versagen – erneute Dialyse seit 2008

Kein Diabetes

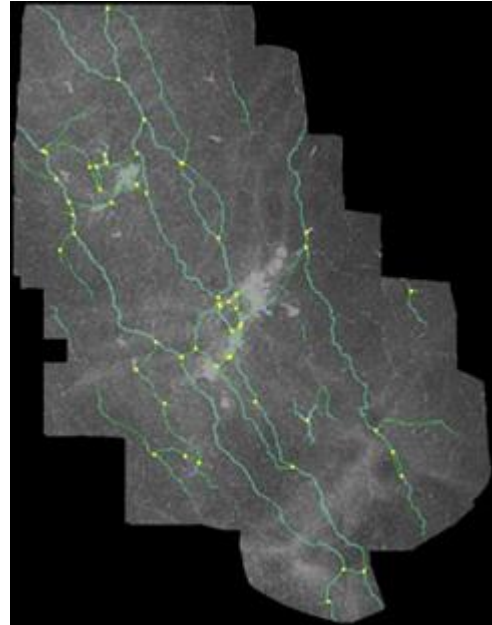
Alter 62



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie,
Hypercholesterinämie, kein Nikotinabusus

ABI (Arm Brachial Index) 1,09



OD

b. mit Diabetes

1. ♂

Hornhautsensibilität 5

NSS 4

NDS 4

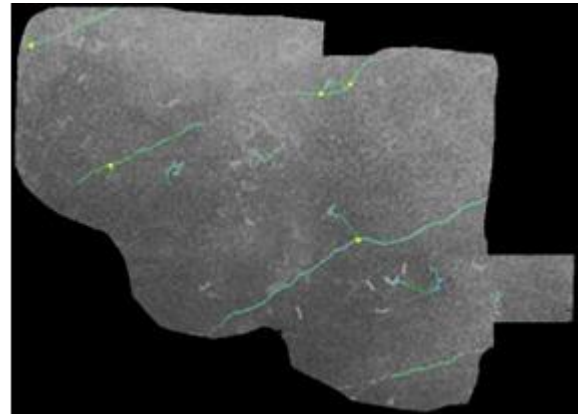
Dialyse seit 5 Jahren

Diabetes II seit 21

Alter 64

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, Scharko Fuß

ABI (Arm Brachial Index) 1,0



OS

2. ♂

Hornhautsensibilität 5

NSS 7

NDS 6

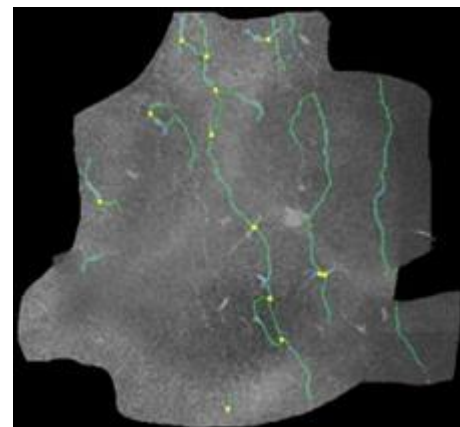
Dialyse seit 1 Jahr

Diabetes II seit 10 Jahren

Alter 69

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, Angina pectoris, Miokard Infarkt

ABI (Arm Brachial Index) 1,08



OD

3. ♂

Hornhautsensibilität 6

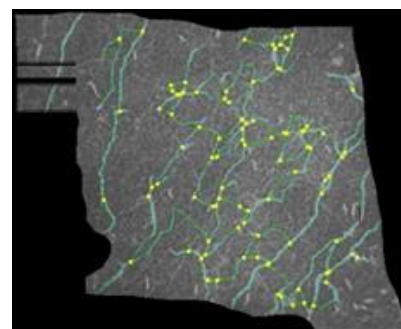
NSS 8

NDS 8

Dialyse seit 4 Jahren

Diabetes II seit 12 Jahren

Alter 52



OS

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, Angina pectoris, Z.n. Apoplex

ABI (Arm Brachial Index) 1,0

4. ♂

Hornhautsensibilität 4,5

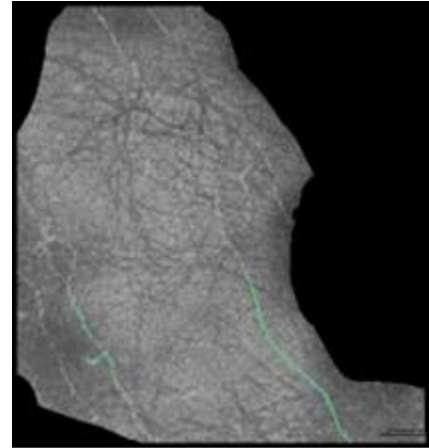
NSS 0

NDS 2

Dialyse seit 2 Jahren

Diabetes II seit 16 Jahren

Alter 82



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, Angina pectoris

ABI (Arm Brachial Index) 1,04

5. ♂

Hornhautsensibilität 6

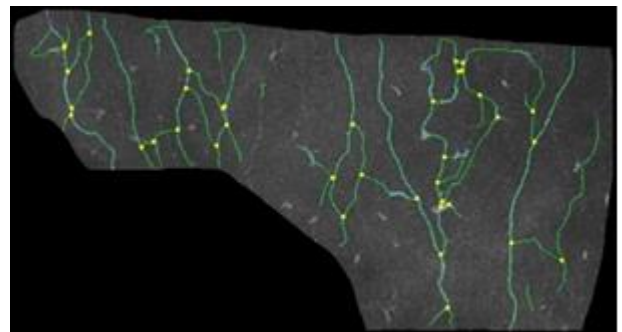
NSS 4

NDS 6

Dialyse seit 9 Jahren

Diabetes II seit 25 Jahren

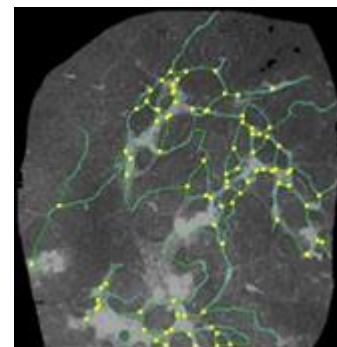
Alter 79



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, Angina pectoris

ABI (Arm Brachial Index) 1,0



OD

6. ♂

Hornhautsensibilität 5

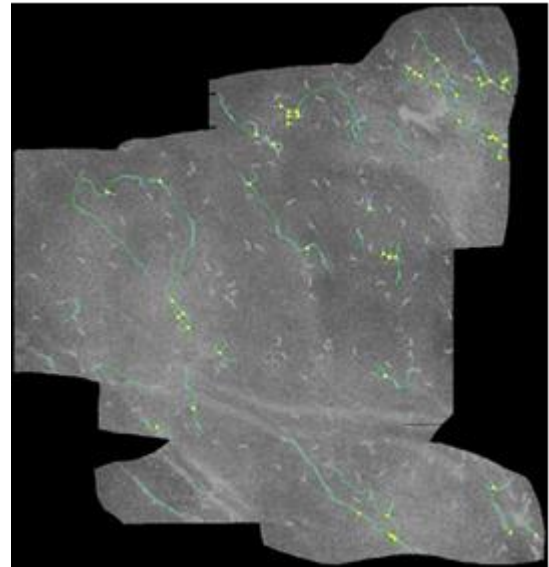
NSS 9

NDS 9

Dialyse seit 11 Jahren

Diabetes II seit 15 Jahren

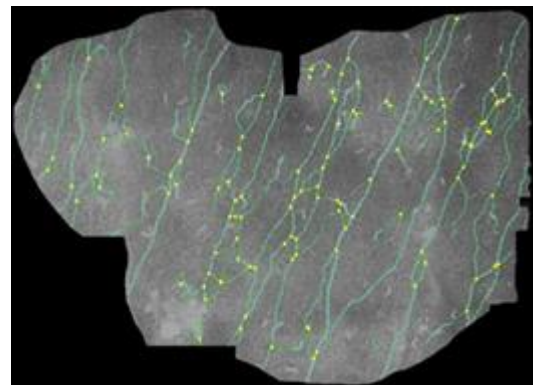
Alter 74



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie, Angina pectoris, Z.n.
Apoplex

ABI (Arm Brachial Index) 1,38



OS

7. ♂

Hornhautsensibilität 6

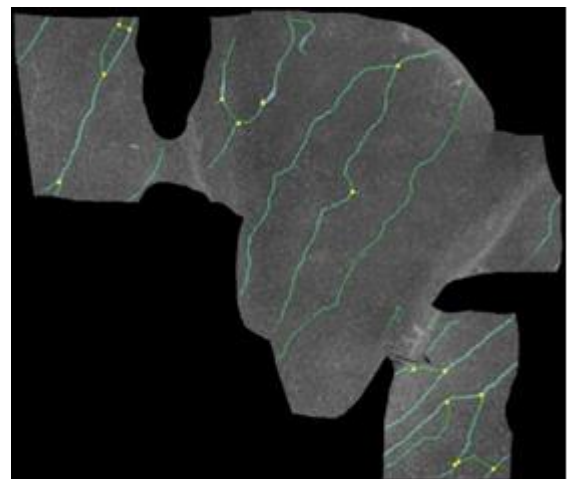
NSS 9

NDS 4

Dialyse seit 3 Jahren

Diabetes II seit 15 Jahren

Alter 72



OS

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie, Angina pectoris

ABI (Arm Brachial Index) 1,73

8. ♀

Hornhautsensibilität 5

NSS 9

NDS 6

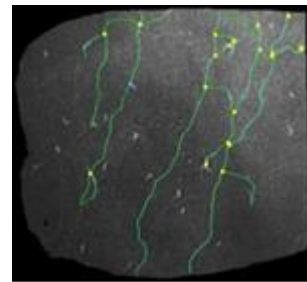
Dialyse seit 6 Jahren

Diabetes II seit 29 Jahren

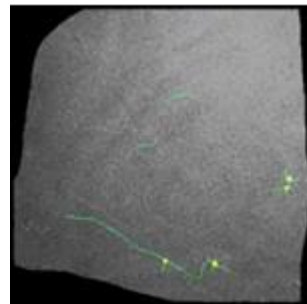
Alter 80

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie, Angina pectoris

ABI (Arm Brachial Index) 0,98



OD



OS

9. ♂

Hornhautsensibilität 5,5

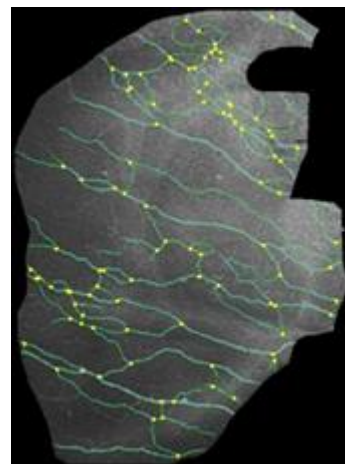
NSS 0

NDS 5

Dialyse seit 25 Jahren

Diabetes II seit 6 Jahren

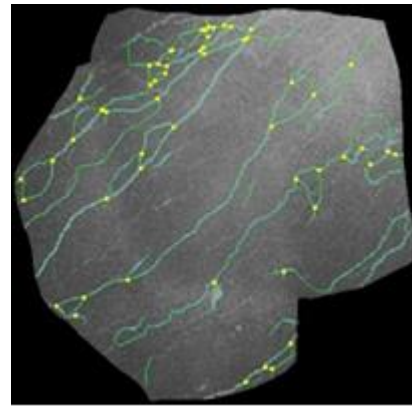
Alter 55



OD

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, Angina pectoris

ABI (Arm Brachial Index) 1,38



OS

10. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 8

NDS 3

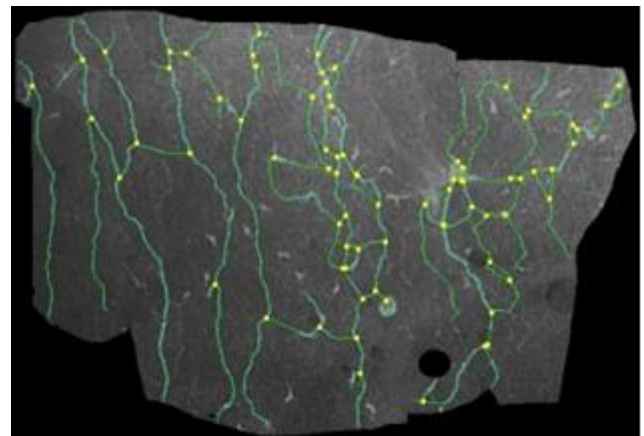
Dialyse seit 3 Jahren

Diabetes II seit 1 Jahr

Alter 58

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie

ABI (Arm Brachial Index) 1,47



OD

11. ♂

Hornhautsensibilität 5,5

NSS 0

NDS 2

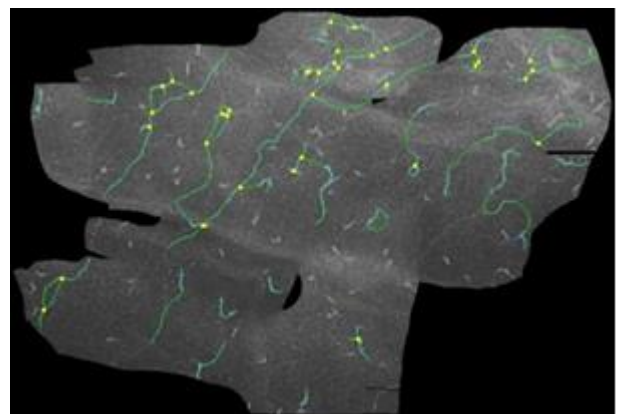
Dialyse seit 17 Jahren

Diabetes I seit 17 Jahren

Alter 31

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie

ABI (Arm Brachial Index) 1,42



OS

12. ♂

Hornhautsensibilität 5,5

NSS 0

NDS 2

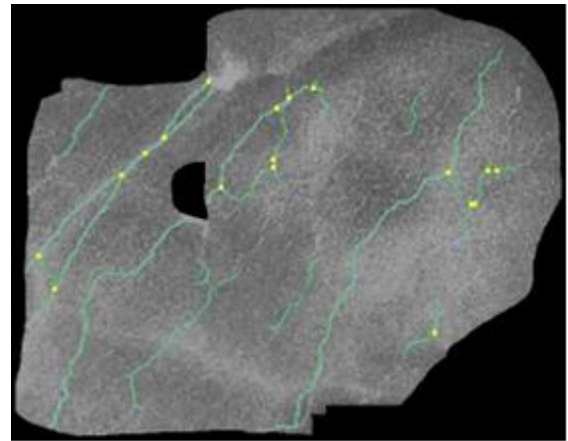
Dialyse seit 2 Jahren

Diabetes I seit 54 Jahren

Alter 73

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie, Z.n. Apoplex

ABI (Arm Brachial Index) 1,11



OS

13. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 8

NDS 4

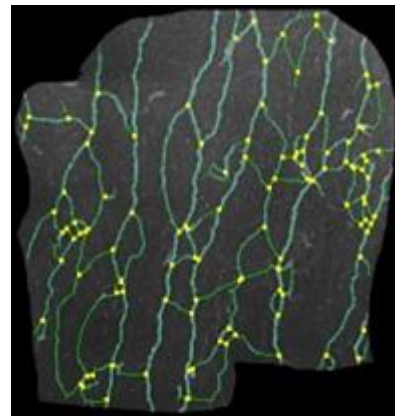
Dialyse seit 6 Jahren

Diabetes I seit 10 Jahren

Alter 64

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n.
Ulzera

ABI (Arm Brachial Index) 1,53



OD

B. AION Patienten:

1. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

NDS 2

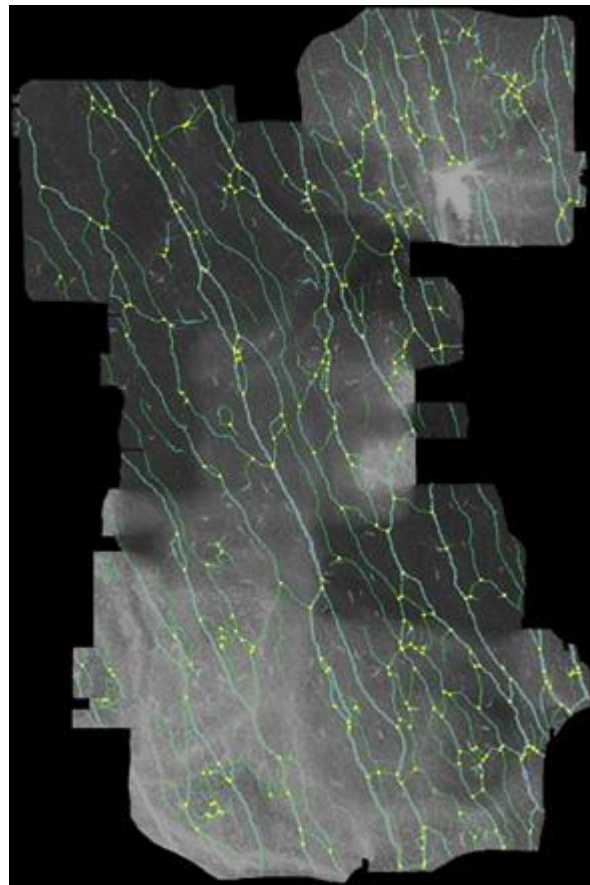
Kein Diabetes

Alter 61

Nebendiagnosen: Tinnitus

ABI (Arm Brachial Index)

1,02



OD

2. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

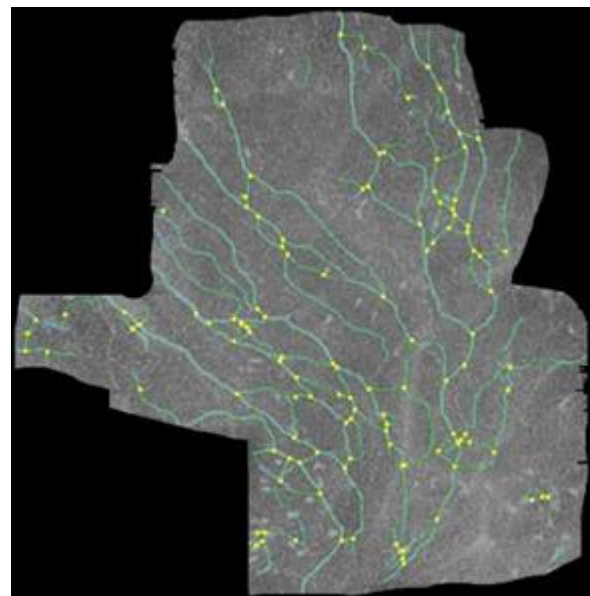
NDS 0

Kein Diabetes

Alter 54

Nebendiagnosen: Tinnitus,
arterielle Hypertonie

ABI 1,05



OD

3. ♂

Hornhautsensibilität 5

NSS 7

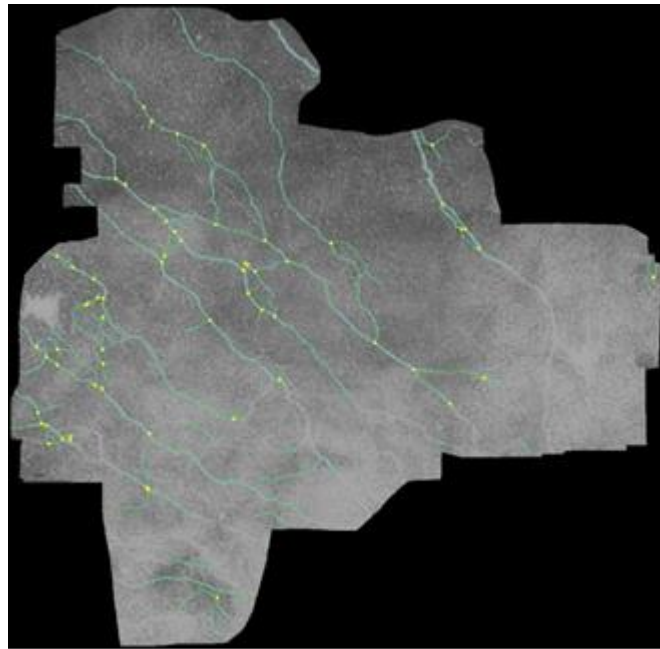
NDS 3

Kein Diabetes

Alter 79

Nebendiagnosen:
Hyperlipoproteinämie,
Urothelkarzinom

ABI 1,06



OD

4. ♂

Hornhautsensibilität 2,5

NSS 0

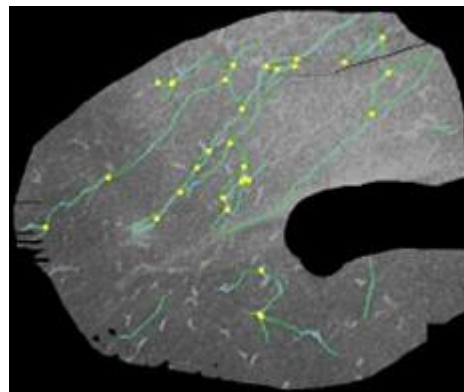
NDS 6

Kein Diabetes

Alter 76

Nebendiagnosen: arterielle
Hypertonie

ABI 1,08



OS

5. ♀

Hornhautsensibilität 5,5

NSS 0

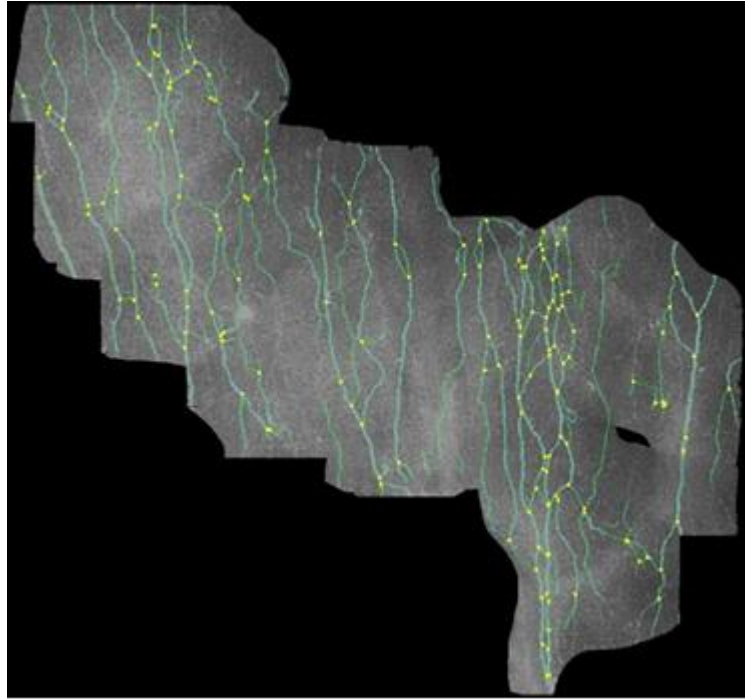
NDS 0

Kein Diabetes

Alter 56

Nebendiagnosen: arterielle
Hypertonie

ABI 1,05



OD

6. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 3

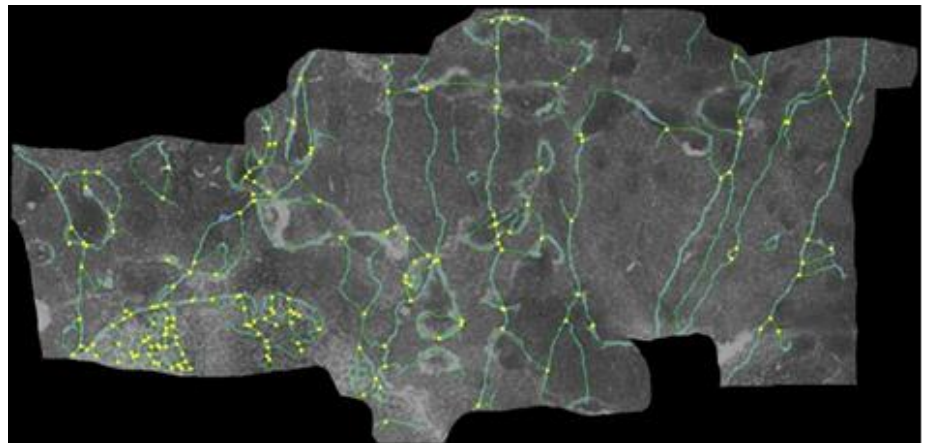
NDS 1

Kein Diabetes

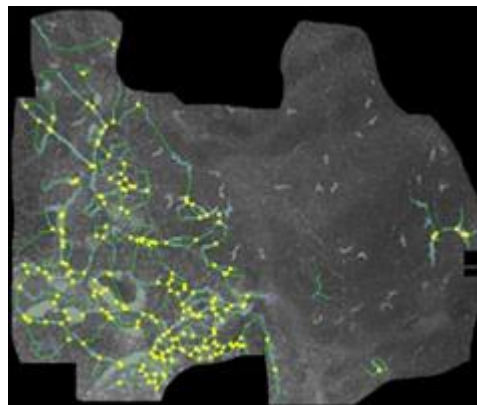
Alter 70

Nebendiagnosen: arterielle
Hypertonie

ABI 1,00



OD



OD

7. ♂

Hornhautsensibilität 5

NSS 4

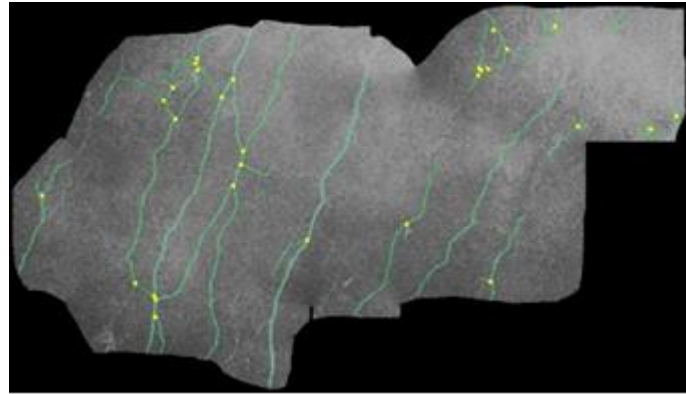
NDS 1

Kein Diabetes

Alter 60

Nebendiagnosen: arterielle
Hypertonie, Z.n. Apoplex

ABI 0,69



OS

8. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

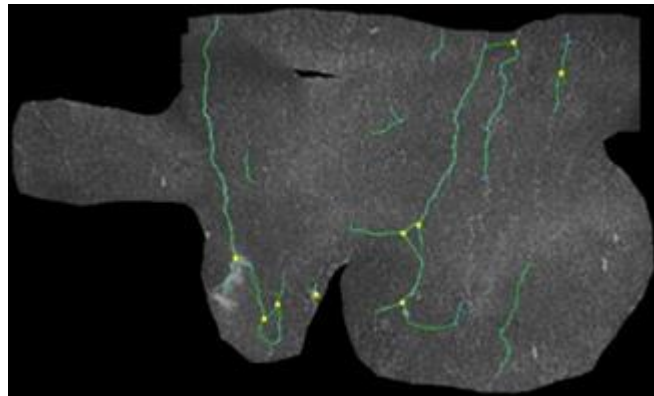
NDS 5

Kein Diabetes

Alter 76

Nebendiagnosen: arterielle
Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie

ABI 0,96



OS

9. ♀

Hornhautsensibilität 6

NSS 6

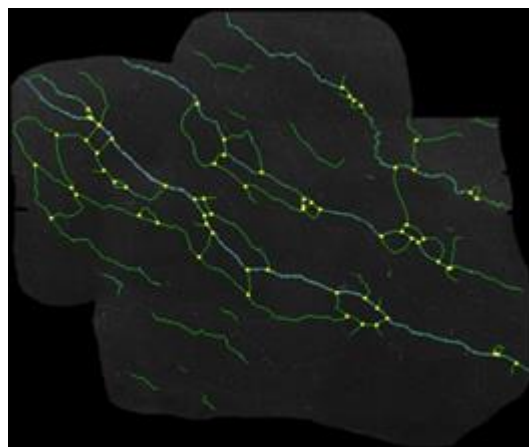
NDS 8

Kein Diabetes

Alter 73

Nebendiagnosen: arterielle
Hypertonie

ABI 1,13



OD

10. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 6

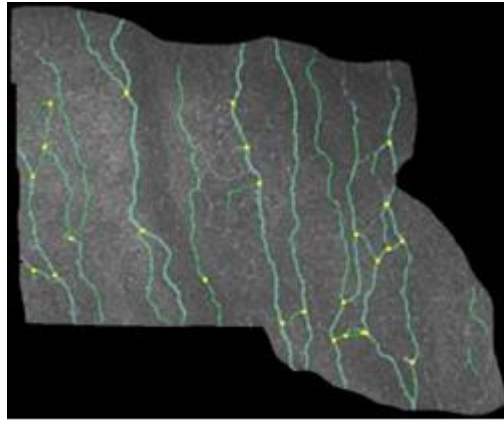
NDS 1

Kein Diabetes

Alter 78

Nebenerkrankungen: Z.n.
Nierentumorexzision

ABI 1,23



OS

11. ♂

Hornhautsensibilität 5

NSS 0

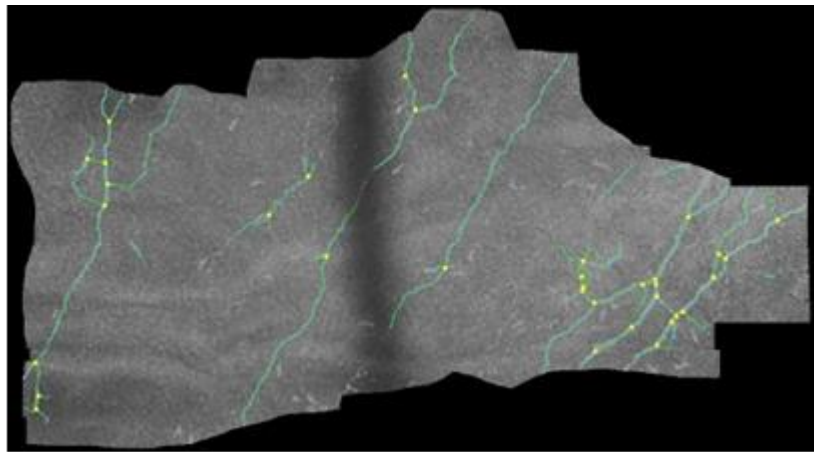
NDS 1

Kein Diabetes

Alter 73

Nebendiagnosen: arterielle
Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie,
Angina pectoris

ABI 1,33



OS

12. ♀

Hornhautsensibilität 5,5

NSS 7

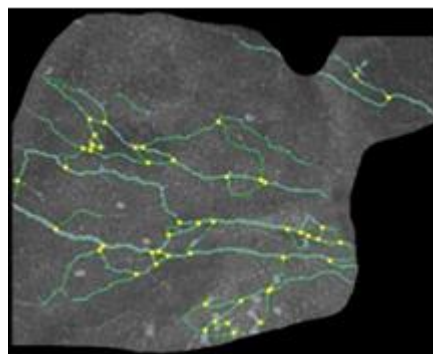
NDS 2

Kein Diabetes

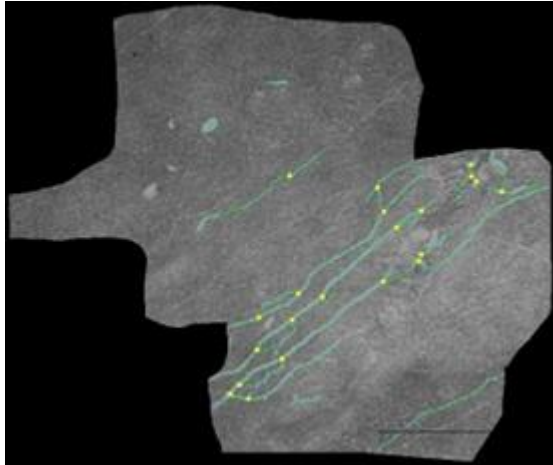
Alter 73

Nebendiagnosen: nichts
bekannt

ABI 1,36



OD



OS

13. ♂

Hornhautsensibilität 5,5

NSS 8

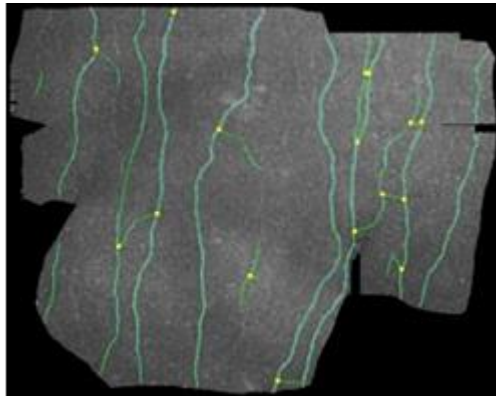
NDS 8

Kein Diabetes

Alter 82

Nebendiagnosen: arterielle
Hypertonie

ABI 1,54



OS

Kontrollpatienten:

1. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

NDS 2

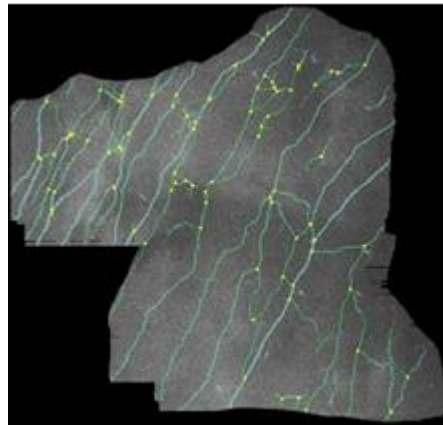
Kein Diabetes

Alter 61 J.

Nebendiagnosen:

Tinnitus

ABI (Arm Brachial
Index) 1,02



OS

2. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

NDS 0

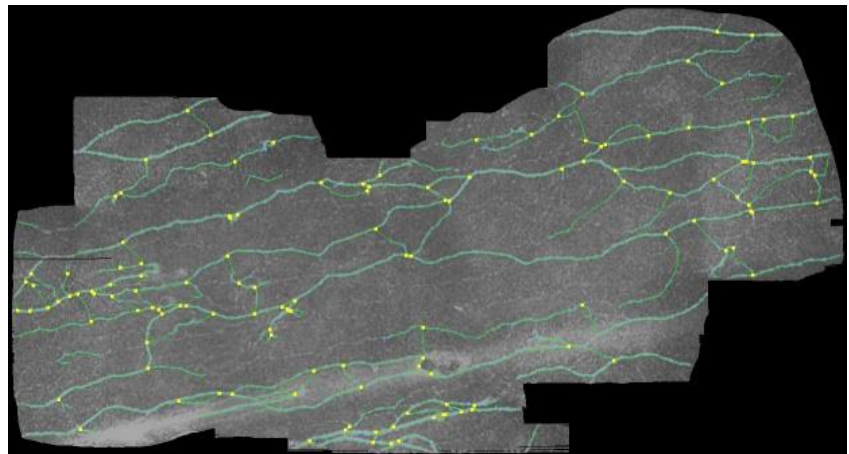
Kein Diabetes

Alter 54

Nebendiagnosen:

Tinnitus, arterielle
Hypertonie

ABI 1,05



OS

3. ♀

Hornhautsensibilität 5

NSS 7

NDS 3

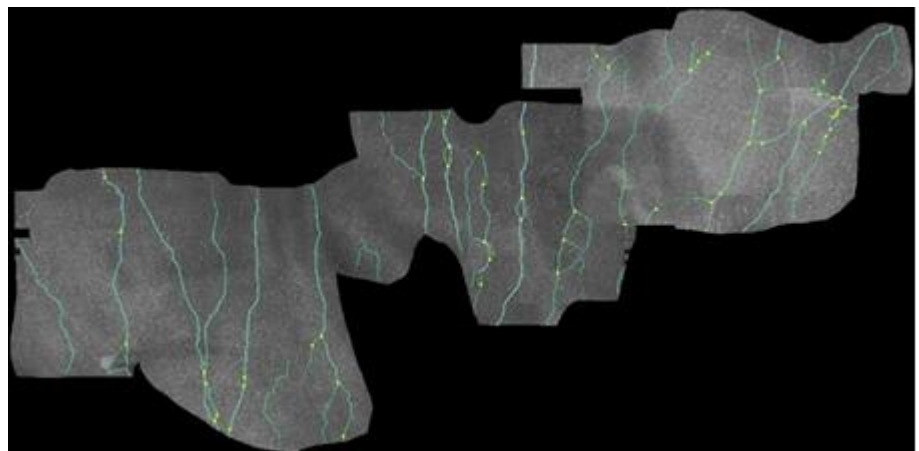
Kein Diabetes

Alter 79

Nebendiagnosen:

Hyperlipoproteinämie,
Urothelkarzinom

ABI 1,06



OS

4. ♂

Hornhautsensibilität 2,5

NSS 0

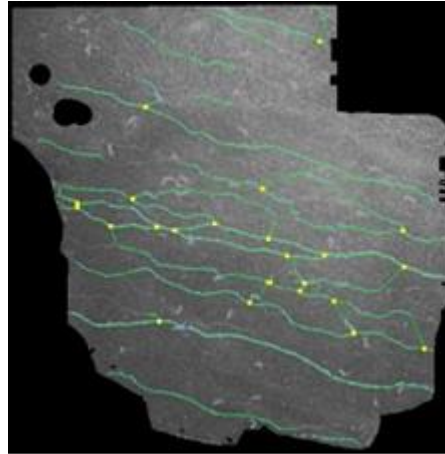
NDS 6

Kein Diabetes

Alter 76

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie

ABI 1,08



OD

5. ♀

Hornhautsensibilität 5,5

NSS 0

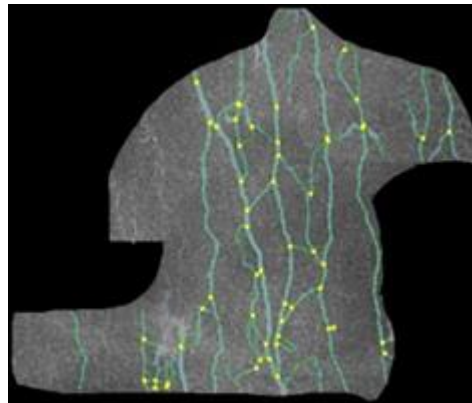
NDS 0

Kein Diabetes

Alter 56

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie

ABI 1,05



OS

6. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 3

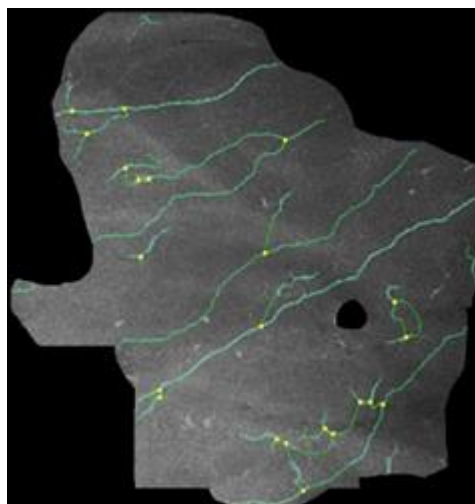
NDS 1

Kein Diabetes

Alter 70

Nebendiagnosen :
arterielle Hypertonie

ABI 1,00



OS

7. ♂

Hornhautsensibilität 5

NSS 4

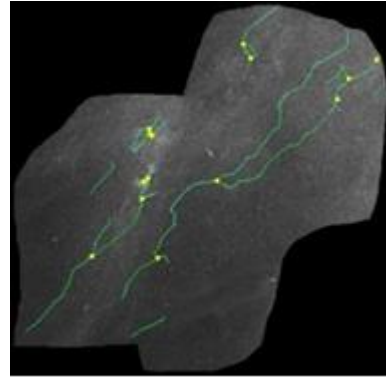
NDS 1

Kein Diabetes

Alter 60

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie,
Z.n. Apoplex

ABI 0,69



OS

8. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

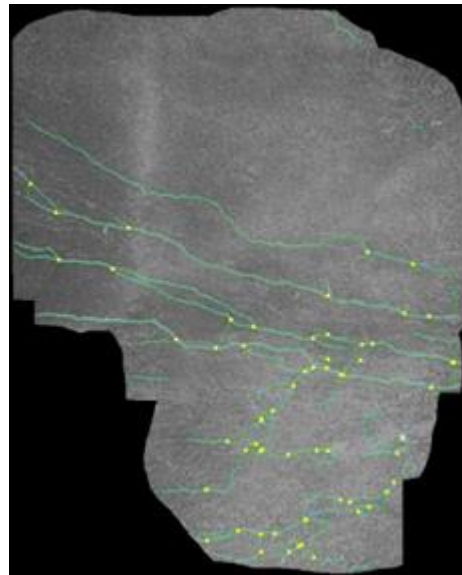
NDS 5

Kein Diabetes

Alter 76

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie

ABI 0,96



OD

9. ♀

Hornhautsensibilität 6

NSS 6

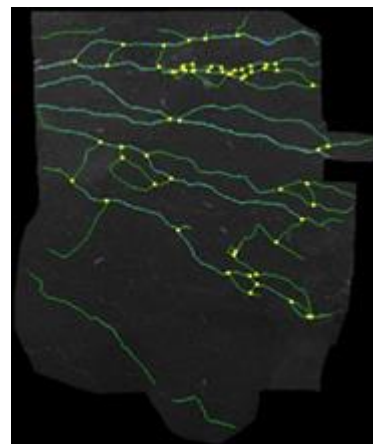
NDS 8

Kein Diabetes

Alter 73

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie

ABI 1,13



OS

10. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 6

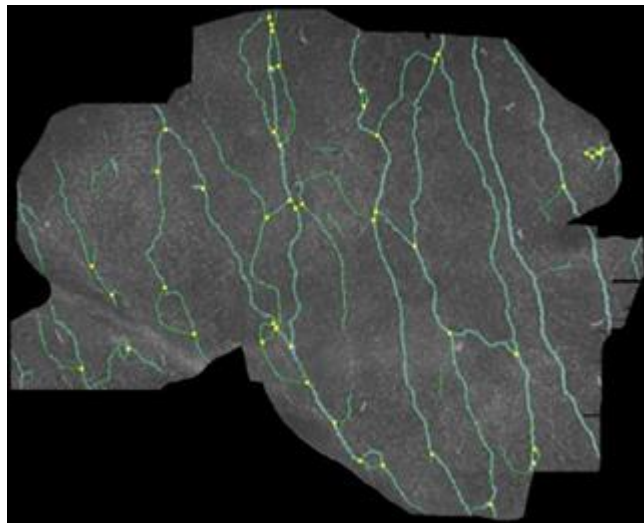
NDS 1

Kein Diabetes

Alter 73

Nebendiagnosen: Z.n.
Nierentumorexzision

ABI 1,23



OD

11. ♂

Hornhautsensibilität 5

NSS 0

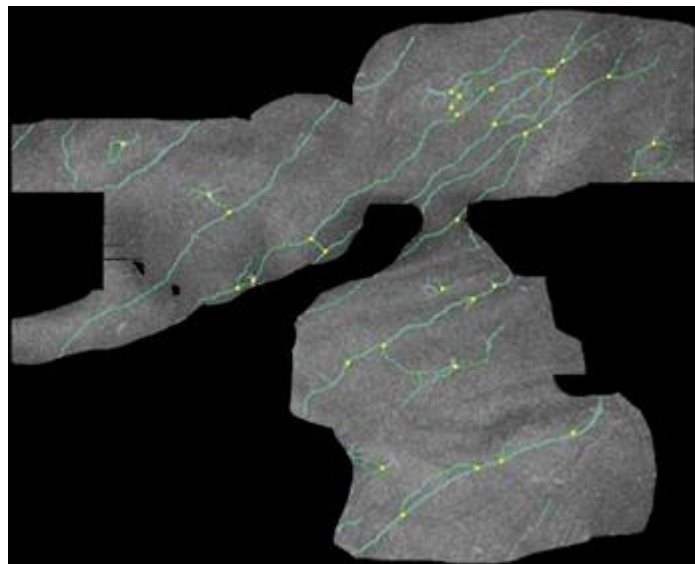
NDS 1

Kein Diabetes

Alter 73

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie,
Hyperlipoproteinämie,
Angina pectoris

ABI 1,33



OS

12. ♀

Hornhautsensibilität 5,5

NSS 7

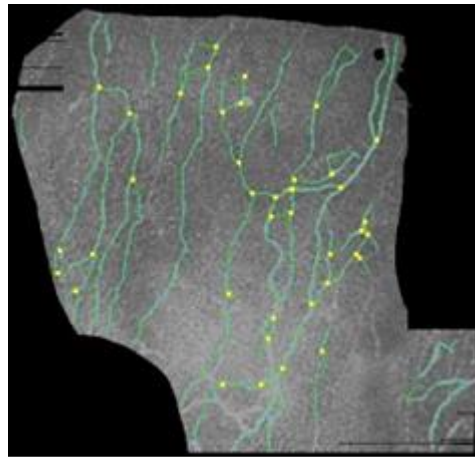
NDS 2

Kein Diabetes

Alter 73

Nebendiagnosen: nichts
bekannt

ABI 1,36



OS

13. ♂

Hornhautsensibilität 5,5

NSS 8

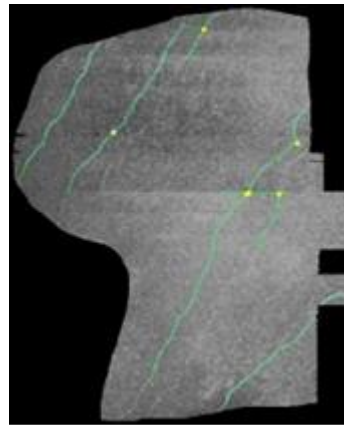
NDS 8

Kein Diabetes

Alter 82

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie

ABI 1,54



OD

14. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

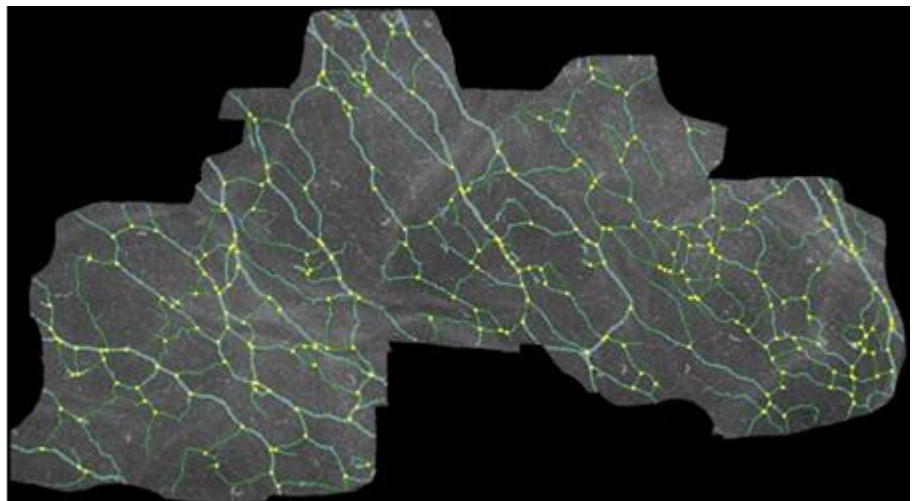
NDS 0

Kein Diabetes

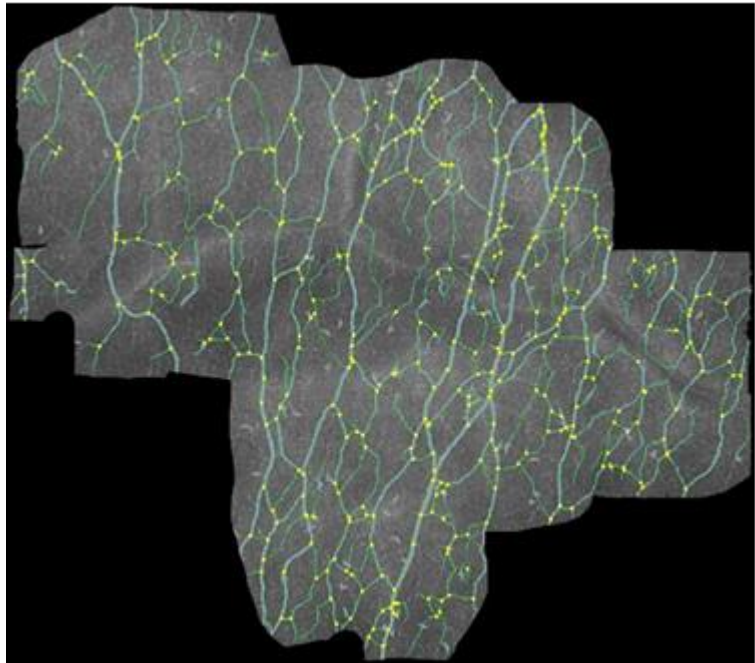
Alter 51

Nebendiagnosen: keine

ABI 1,01



OD



OS

15. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 2

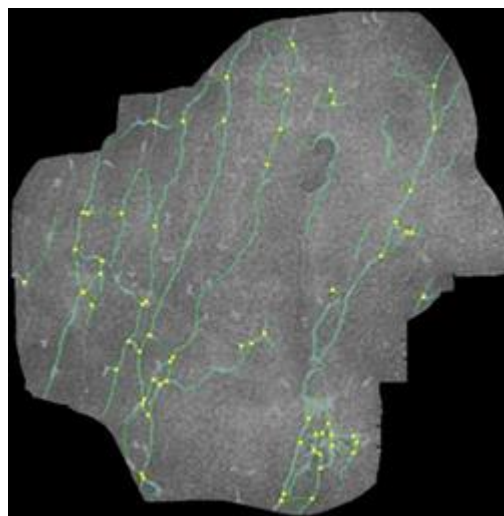
NDS 2

Kein Diabetes

Alter 71

Nebendiagnosen: keine

ABI 1,14



OS

16. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 2

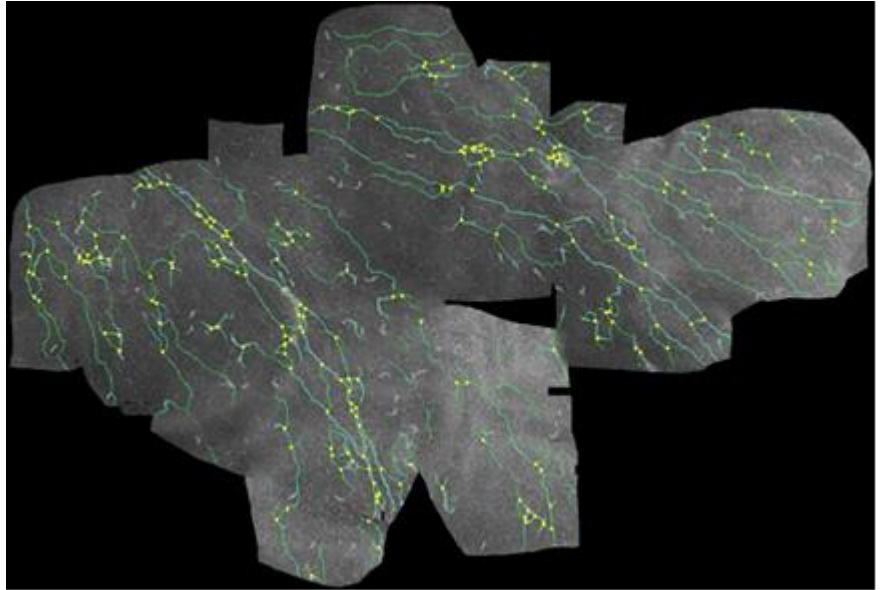
NDS 0

Kein Diabetes

Alter 71

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie

ABI 1,26



OD

17. ♂

Hornhautsensibilität 6

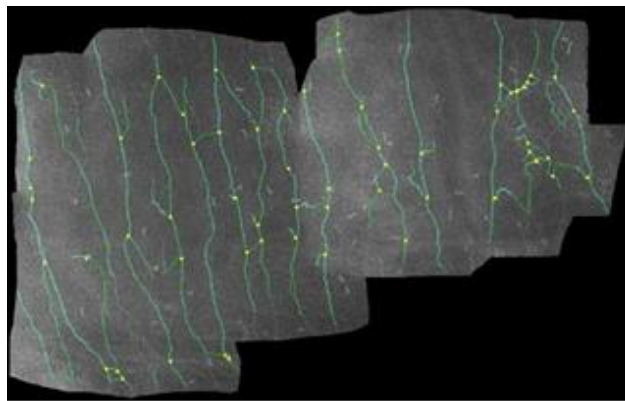
NSS 0

NDS 0

Kein Diabetes

Nebendiagnosen: keine

ABI 0,9



OD

18. ♀

Hornhautsensibilität 6

NSS 3

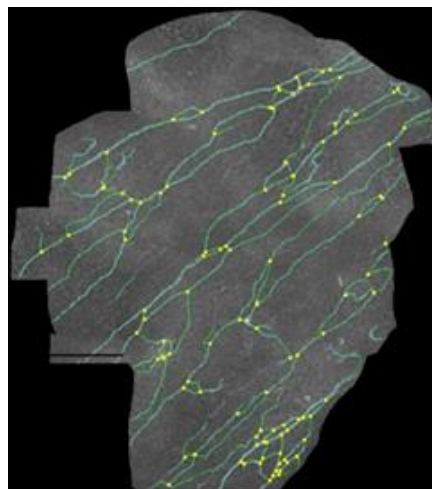
NDS 2

Kein Diabetes

Alter 68

Nebendiagnosen: keine
/bronchiale
Hyperreagibilität

ABI 1,04



OS

19. ♀

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

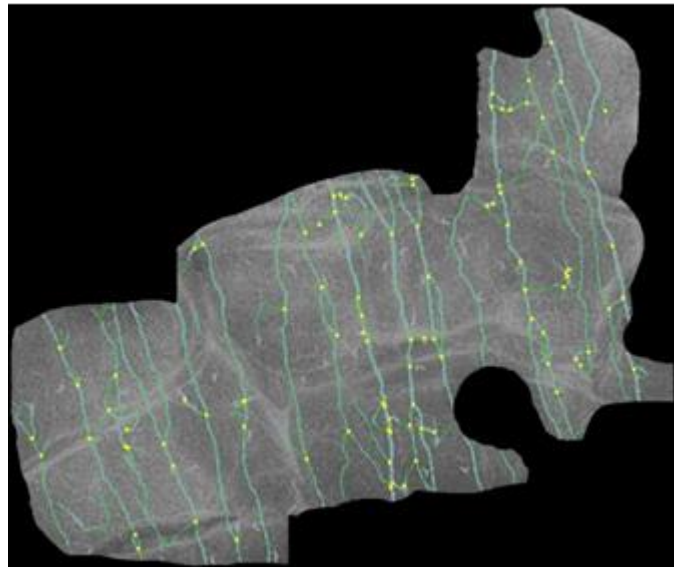
NDS 0

Kein Diabetes

Alter 44

Nebendiagnosen: keine

ABI 1,00



OD

20. ♂

Hornhautsensibilität 6

NSS 0

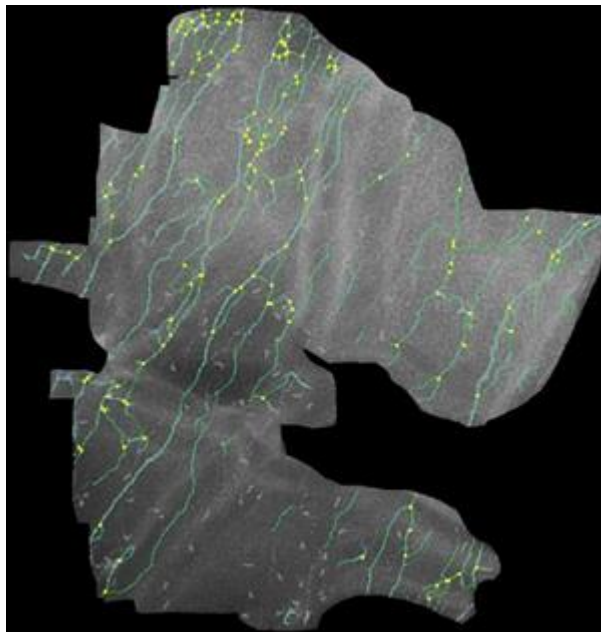
NDS 0

Kein Diabetes

Alter 62

Nebendiagnosen:
arterielle Hypertonie

ABI 0,98



OS